

Diplomarbeit

**DIE INTRAUTERINE WACHSTUMSRESTRIKTION
PERINATALER VERLAUF UND NEUROLOGISCHES
OUTCOME**

eingereicht von

ANNE-KAREN VON BECKERATH

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE

unter der Anleitung von

ASS.-PROF. PD DR. PHILIPP KLARITSCH

OA DR. CHRISTA ROTKY-FAST

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, den

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir in dieser arbeitsreichen und interessanten Zeit der Erstellung dieser Arbeit zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt Herrn Ass.-Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch, der stets Zeit aufgebracht hat, um mit mir schwierige Problemstellungen zu diskutieren und mich durch seine engagierte Betreuung immer unterstützt hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau OA Dr. Christa Rotky-Fast für die wertvollen Anregungen, Ratschläge und Ermunterungen.

Ich möchte außerdem Frau OA Dr. Eva Karpf des Instituts für Pathologie für Ihre Hilfe und die Einführung in die Pathologie der Plazentabefundung danken.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract.....	7
1. Einleitung	8
1.1. Anatomische und physiologische Grundlagen	9
1.2. Pathologie und Pathophysiologie der IUGR.....	10
1.3. Messbare Veränderungen im Dopplerultraschall	12
1.4. Alternative Messverfahren zur Detektion der Wachstumsrestriktion.....	13
1.5. Konsequenzen der Wachstumsrestriktion.....	13
1.6. Vorgehensweise bei Diagnose „IUGR“	15
1.7. Fragestellung.....	17
2. Material und Methoden	19
2.1. Patientenkollektiv	20
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.2. Datenerhebung und Datendokumentation	20
2.2.1. Untersuchte Parameter.....	22
2.3. Datenverarbeitung und statistische Methoden	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1. Schwangerschaft und Geburt.....	25
3.2. Kinder und Perinatalperiode	34
3.3. Zwei - Jahres - Outcome	36
3.3.1. Zwei - Jahres - Outcome bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt.....	39
3.3.2. Zerebralparesen	43

3.4. Idiopathische versus nicht-idiopathische IUGR	44
4. Diskussion	49
4.1. Reflexion von Inhalt und Methodik.....	49
4.2. Ergebnisse und Schlussfolgerungen	50
5. Literaturverzeichnis	54
Anhang – Poster zum Kongress ISPO 2012 vom 3. - 4. März 2012.....	58

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ARED	Absent or Reversed Enddiastolic Flow / Null- oder negativer Fluss
BPP	Biophysikalisches Profil
bzw.	beziehungsweise
CPR	Cerebroplacental Doppler Ratio / Cerebro-plazentarer Dopplerindex
CTG	Kardiotokographie
DV	Ductus venosus
FHR	Fetal Heart Rate / Fetale Herzfrequenz
g	Gramm
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IUGR	Intrauterine Growth Restriction / Intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
LKH	Landeskrankenhaus
ml	Milliliter
NST	Nonstress Test
PI	Pulsatilitätsindex
PIV	Pulsatilitätsindex für Venen

PVL	Periventriculäre Leukomalazie
SGA	Small for Gestational Age
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	short-term variation / Kurzzeitvariation
Tab.	Tabelle
V.	Vena

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fetaler Kreislauf. Aus "Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe". Band 2, Eberhard Merz (7)	10
Abbildung 2: Empfohlene Vorgehensweise bei fehlendem enddiastolischem Fluss in der Nabelschnurarterie. Aus Maulik et al. „Evidence-based Approach to Umbilical Artery Doppler Fetal Surveillance in High-risk Pregnancies: An Update“. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2010, Vol. 53, 4 (12).....	17
Abbildung 3: Klassifikation der neurologischen Entwicklung. Modifiziert nach Marlow, N. et al. Neurologic and Developmental Disability at Six years of Age after Extremely Preterm Birth. NEJM 2005; 352:9-19	22
Abbildung 4: Geburtsgewicht (in Gramm) der IUGR-Kinder - abhängig vom Gestationsalter bei Geburt	27
Abbildung 5: Häufigkeit der IUGR und SGA im Vergleich	27
Abbildung 6: Geschlechterverteilung von IUGR und SGA – Entbindungen.....	28
Abbildung 7: Anzahl und Todeszeitpunkt der Kinder bei IUGR.....	28
Abbildung 8: Mortalität von IUGR und SGA in Bezug auf das Gestationsalter	29
Abbildung 9: Auffälligkeiten während der Schwangerschaft - IUGR und SGA im Vergleich	30
Abbildung 10: IUGR- und SGA- Entbindungen im Vergleich - zugeordnet zur jeweiligen Schwangerschaftswoche.....	31
Abbildung 11: Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Diagnose IUGR.....	32
Abbildung 12: Gestationsalter bei Geburt.....	33
Abbildung 13: Auffälligkeiten während der Neonatalperiode im Vergleich	34
Abbildung 14: Zwei – Jahres - Outcome von Kindern mit IUGR (n=219) und SGA (n=299) im Überblick.....	37
Abbildung 15: Neurologisches Zwei – Jahres - Outcome in der Übersicht	37
Abbildung 16: Neurologie von IUGR und SGA nach zwei Jahren.....	38
Abbildung 17: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei Geburt (SGA: n=215, IUGR: n=146).....	40
Abbildung 18: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei der Geburt- bezogen auf die Gesamtzahl der Geburten pro SSW	40

Abbildung 19: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei der Geburt- jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der auffälligen Kinder der entsprechenden Gruppe	41
Abbildung 20: Dystrophie der Kinder im Alter von zwei Jahren	42
Abbildung 21: Gesamtzahl der idiopathischen und nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich, dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung zugeordnet.....	46
Abbildung 22: Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Diagnose der idiopathischen und der nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich.....	46
Abbildung 23: Zwei - Jahres - Outcome der idiopathischen und der nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich	47
Abbildung 24: Anteil verstorbener Kinder der idiopathischen (n=109) und nicht-idiopathischen (n=110) IUGR-Kinder.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schwangerschaft und Geburt.....	26
Tabelle 2: Prozentuelle Geburtenanzahl von IUGR und SGA - der jeweiligen Schwangerschaftswoche zugeordnet	31
Tabelle 3: Übersicht über die Neonatalperiode bei Kindern mit IUGR und SGA	34
Tabelle 4: Zwei - Jahres - Outcome bei Kindern mit IUGR und SGA	36
Tabelle 5: Neurologisches Outcome von IUGR und SGA bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt (SGA: n=215, IUGR: n=146)	39
Tabelle 6: Idiopathische und nicht-idiopathische IUGR im Vergleich – Teil 1.....	44
Tabelle 7: Idiopathische und nicht-idiopathische IUGR im Vergleich – Teil 2.....	45

Zusammenfassung

Fragestellung: Schwangerschaften mit plazentabedingter intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf. Ziel der vorliegenden Studie war es, das perinatale und neurologische Langzeit-Outcome von wachstumsrestringierten Kindern im Vergleich zu Kindern, die konstitutionell zu klein (small-for-gestational-age, SGA) sind, zu untersuchen.

Methodik: In einer retrospektiven Studie wurden alle an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von Juni 2003 bis Juli 2009 geborenen Kinder mit IUGR und SGA untersucht. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile wurden je nach Doppler-Ultraschall, biophysikalischem Profil und Plazentabefund der Gruppe „IUGR“ oder „SGA“ zugeordnet. Anschließend wurden prä- und perinatale Komplikationen sowie das neurologische Zwei-Jahres-Outcome analysiert.

Ergebnisse: 565 Patientinnen und deren Kinder wurden identifiziert. Nach Ausschluss von 47 (8,3%) Fällen aufgrund schwerwiegender kindlicher Fehlbildungen, Zwillingschwangerschaften und wegen unvollständiger Daten, verblieben als endgültiges Studienkollektiv 219 IUGR und 299 SGA Feten. Aufgrund fehlender neurologischer Zwei-Jahres-Nachuntersuchungen wurden 157 Patienten von der Studie ausgeschlossen, sodass 146 Kinder mit IUGR und 215 mit SGA für diese Berechnungen berücksichtigt wurden. IUGR-Kinder wurden signifikant früher entbunden (35 vs. 38 Schwangerschaftswochen, $p < 0,0001$). In der IUGR Gruppe zeigten sich eine höhere Mortalität (8% vs. 1%; OR 8,3, 95% CI 2,4-28,7), eine höhere perinatale Komplikationsrate (24,4% vs. 1,0%; OR 31,6; 95% CI 9,7-103,0), signifikant häufiger neurologische Defizite im Zweijahres-Outcome (24,7% vs. 5,6%; OR 5,5; 95% CI 2,8-11,1) und eine höhere Anzahl an dystrophen Kindern (21,2% vs. 7,4%; OR 3,4; 95% CI 1,8-6,4).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie unterstreicht die Bedeutung einer rechtzeitigen Identifizierung betroffener Feten, um eine entsprechende Überwachung und ein adäquates Management zu ermöglichen.

Abstract

Objective:

Infants with intrauterine growth restriction (IUGR) feature higher rates of mortality and postnatal morbidity. This study aimed to evaluate the perinatal and long-term neurodevelopmental outcome of IUGR fetuses compared to constitutionally small fetuses (small-for-gestational-age, SGA).

Study design:

Data of patients with IUGR and SGA who were examined at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz, Austria between 2003 and 2009 was analyzed retrospectively. Group assignment was based on birth weight, Doppler ultrasound, biophysical profile and placental morphology. Primary outcome parameters were neurodevelopmental as well as nutritional status at the age of two-years. Secondary outcomes were perinatal complications (periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, asphyxia and meconium obstruction).

Results:

565 patients with IUGR and SGA were detected, from which 47 (8.3%) were excluded from further analysis due to major congenital malformations, twin pregnancies or incomplete data, resulting in a collective of 219 IUGR and 299 SGA fetuses. 157 patients did not follow the two-year neurodevelopmental evaluation leaving 146 IUGR and 215 SGA infants for that analysis. Fetuses with IUGR were delivered significantly earlier (35 vs. 38 weeks' gestation, $p < 0.0001$) and had more perinatal complications (24.4% vs. 1.0%, OR 31.6, 95% CI 9.7-103.0). IUGR infants further had higher rates of mortality (8% vs. 1%; OR 8.3, 95% CI 2.4-28.7), long-term neurodevelopmental impairment (24.7% vs. 5.6%; OR 5.5, 95% CI 2.8-11.1) and dystrophy (21.2% vs. 7.4%, OR 3.4, 95% CI 1.8-6.4).

Conclusion:

The study confirms a significantly increased risk for adverse outcome in IUGR infants in contrast to SGA babies, emphasizing the importance of prenatal identification of affected fetuses to allow adopted management.

1. Einleitung

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) bezeichnet einen zumeist plazentabedingten Zustand, bei dem ein Fetus sein vollständiges Wachstumspotential nicht ausschöpfen kann. Seit den Beobachtungen von Lubchenco et al. in den 1960er Jahren ist bekannt, dass Neugeborene unter einem Gewicht von 2500g nicht - wie früher angenommen - einer Frühgeburt entsprechen müssen, sondern von einer IUGR betroffen sein können, die ein deutlich erhöhtes perinatales Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko mit sich bringt.(1) Die IUGR stellt eine große Herausforderung für die betreuenden Geburtshelfer und Neonatologen dar, da 7 - 9% der lebendgeborenen Kinder davon betroffen sind und vermutlich über 50% der ungeklärten Totgeburten auf eine unentdeckte IUGR zurückzuführen sind.(2)(3)

Von diesen wachstumsrestringierten Kindern sind diejenigen Kinder abzugrenzen, die anlagebedingt kleiner sind. Ein anlagebedingtes geringeres Wachstum ist vermutlich auf Einflussfaktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, sozial-ökonomisches Umfeld oder die Höhenlage zurückzuführen und wird als small-for-gestational-age (SGA) bezeichnet.(4)

Die IUGR ist in den allermeisten Fällen durch eine Plazentainsuffizienz bedingt, die durch eine Durchblutungsstörung im fetoplazentaren Kreislauf hervorgerufen wird.(4) Der fetoplazentare Kreislauf unterliegt einem komplexen System von Regulationsmechanismen, die von verschiedenen Faktoren abhängig sind; unter anderem der Fließeigenschaft des Blutes, der Blutviskosität oder auch der ausreichenden Trophoblasteninvasion. Es ist anzunehmen, dass eine unzureichende Trophoblasteninvasion in die mütterliche Dezidua zu einem erhöhten Widerstand im uteroplazentaren Kreislauf und damit zur Plazentainsuffizienz und IUGR beiträgt.(5) Fetale Risikofaktoren sind Chromosomenaberrationen, Infektionen, Mehrlingsschwangerschaften und angeborene Fehlbildungen. Von der Mutter abhängige Einflüsse sind Unter-/ Mangelernährung, vaskuläre oder renale Erkrankungen, kongenitale oder erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen, Drogenkonsum oder eine

Sauerstoffmangelstörung. Mütterliche Gefäßerkrankungen sind in bis zu 30% der Fälle für eine IUGR verantwortlich und genetische Störungen in etwa 20%. Selten kann eine Plazenta circumvallata oder ein Chorioangiom zu einer IUGR beitragen.(4)

1.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

Der Uterus wird durch die Aa. uterinae versorgt, die zum einen aus den Aa. iliacae internae abgehen und zum anderen auch Anastomosen mit den Ae. ovaricae aufweisen. Die Aa. uterinae verzweigen sich im Myometrium in die Aa. arcuatae. Von diesen gehen dann die Radialarterien aus, die sich einmal über die Basalarterien zum Endometrium erstrecken und zum anderen über ca. 70 Spiralarterien offen im intervillösen Raum enden. Von der Plazenta gelangt das substrat- und sauerstoffreiche Blut über die Nabelschnurvene zum Fetus, wo es in Richtung Leber und - die Leber umgehend - über den Ductus venosus zur unteren Hohlvene fließt. Von dort wird es über den rechten Vorhof zum einen durch das Foramen ovale ins linke Herz geleitet, von dort über die Aorta weiter zur oberen Körperhälfte, insbesondere zum Gehirn. Zum anderen wird das Blut vom rechten Vorhof in den Truncus pulmonalis weitergeleitet, von dem ein Teil in die Lungen und ein größerer Anteil über den Ductus arteriosus in die Aorta fließt. Dieses Blut versorgt die untere Körperhälfte und fließt über die Nabelarterien zurück zur Plazenta, von wo es wieder in den mütterlichen Kreislauf gelangt. Die 150 - 200 ml mütterlichen Blutes, die sich in der Plazenta befinden, werden drei- bis viermal pro Minute komplett ausgetauscht.(6)(7)

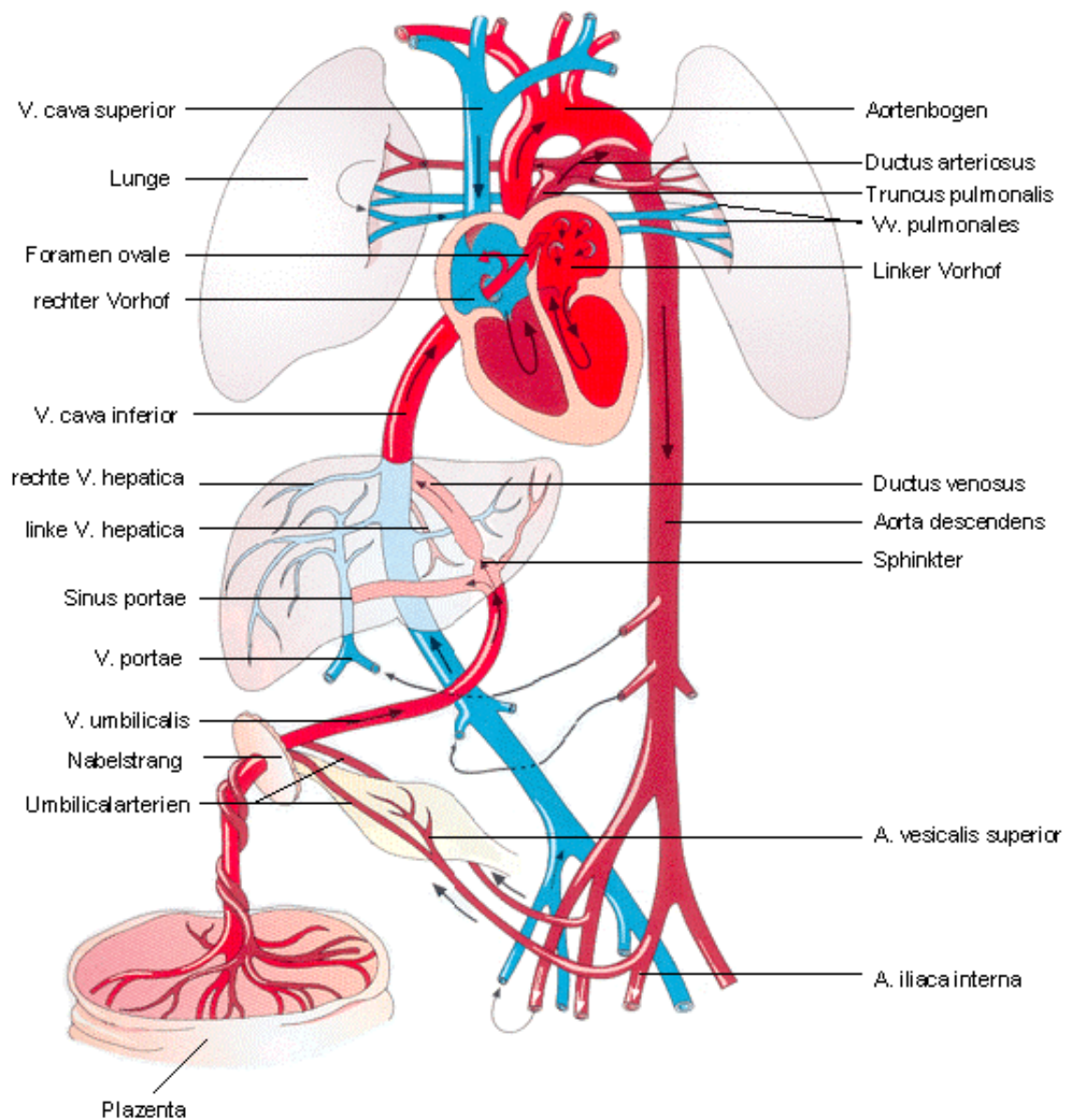


Abbildung 1: Fetalen Kreislauf. Aus "Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe". Band 2, Eberhard Merz (7)

1.2. Pathologie und Pathophysiologie der IUGR

Es gibt verschiedene pathologische Mechanismen im fetoplazentaren Kreislauf, die zu einer Unterversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen führen können. Ein Rückgang des Blutzustroms zum linken Atrium, ein kleineres Foramen ovale oder ein abnehmender Druck im linken Ventrikel können zu einem Abfall der Blutzufuhr vom Ductus venosus zum linken Ventrikel führen. Dieser Abfall kann dann wieder zu einer verminderten Nährstoffversorgung des Myokards und des Gehirns führen.(8)

Eine plazentabedingte Mangelversorgung kann durch viele Faktoren verursacht oder mit bedingt sein. Dazu gehören eine ausgeprägte Anämie, ein Diabetes mellitus, eine chronische Niereninsuffizienz, Infektionen, eine Hypertonie, ein Uterus myomatosus, ein Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, eine Multiparität, wiederholte Schwangerschaftsabbrüche, schnell aufeinander folgende Schwangerschaften, eine eiweißarme Ernährung oder ein Alter unter 18 Jahren bzw. über 35 Jahren.(9)

Die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Plazenta von Seiten der Pathologen kann oft Aufschluss über klinische Gegebenheiten, wie zum Beispiel die Ätiologie einer IUGR oder von rezidivierenden Infarkten geben. Die meisten plazentaren Gründe für eine IUGR gehen mit einer beeinträchtigten mütterlichen Gefäßversorgung einher, die in einer Ischämie resultiert. Oft ist dies auch mit einem mütterlichen Bluthochdruck verbunden. Ein mütterlicher Bluthochdruck kombiniert mit einer Proteinurie wird als Präeklampsie bezeichnet. Die Präeklampsie wird vermutlich durch eine fehlerhafte Implantation des Trophoblasten hervorgerufen, die dann zu einer plazentaren Ischämie führt. Eine IUGR ist oft mütterlich bedingt, kann aber auch durch vaskuläre Ursachen des Kindes bedingt sein wie thrombotische Vaskulopathien. Es können ebenso Fibrin bedingte Ablagerungen ursächlich sein, welche zum Beispiel zu einer chronischen Intervillositis führen können.(10)(11)

Eine ungehinderte plazentare Durchblutung ist essentiell, um den Fetus ausreichend mit Nährstoffen zu versorgen und den Gasaustausch zu gewährleisten. Durch eine Plazentainsuffizienz kommt es zu einer Hypoxie und schließlich zu einer Azidose im fetalen Kreislauf, woraufhin vorerst das Plazentawachstum zugunsten des Fetalwachstums eingeschränkt wird, die Kindsbewegungen abnehmen und letztendlich auch die fetale Wachstumsrate geringer wird.(12) Desweiteren reagiert der fetoplazentare Kreislauf mit einer verminderten Durchblutung der Muskulatur, von Haut und Eingeweiden zugunsten essentieller Organe wie Gehirn und Herz bis auch deren Versorgung nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Auf biochemischer Ebene bewirkt die Durchblutungsstörung eine mangelhafte Glukose- und Aminosäurezufuhr an den Fetus. Dies führt einerseits zu einer verminderten Ausschüttung von Insulin und Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) und somit auch einem verminderten Glukoseabbau in der Leber, wodurch es zur

Glukogenolyse mit abnehmender Lebergröße kommt.(3) Auch das Gehirn und das Herz leiden an der mangelnden Glukosezufuhr, da sie nun zur Energiebereitstellung primär Laktat und Ketonkörper metabolisieren müssen.(13) Andererseits wirkt sich die rückläufige Proteinsynthese zusätzlich so aus, dass das Körperwachstum eingeschränkt wird.(3)

1.3. Messbare Veränderungen im Dopplerultraschall

Die oben beschriebene veränderte Kreislaufsituation spiegelt sich in einem erhöhten Widerstand in den fetoplazentaren Gefäßen wie der A. umbilicalis wieder, der anhand des Dopplerultraschalls messbar ist. Ein erhöhter Widerstand im plazentaren Gefäßbett führt zu einem niedrigen enddiastolischen Fluss in der Nabelschnurarterie und damit zu einer erhöhten Ratio der systolischen (A) und diastolischen (B) Spitzengeschwindigkeit, was heute meist in Form des Pulsatilitätsindex (PI = $[A-B]/V$ mean) ausgedrückt wird. Auf dieses Ereignis reagiert der fetale Körper mit einer Weitstellung der gehirnversorgenden Blutgefäße, welches durch ein Absinken des PI der A. cerebri media gekennzeichnet ist.(12) Eine Erhöhung des PI der A. umbilicalis ist bei einer Schädigung des Zottengefäßsystems ab ca. 30% gegeben.(8) Beobachtungen haben gezeigt, dass diese Dopplerbefunde mit einer fetalen Asphyxie und Hypoxie korrelieren und ein diastolischer Nullfluss oder negativer Fluss (= absent or reversed enddiastolic flow = ARED-flow) der A. umbilicalis mit einer erhöhten perinatalen Mortalität(12) und schlechterer neurologischer Langzeitentwicklung assoziiert ist.(14) Daher sollen in solchen Risikoschwangerschaften standardmäßig Doppleruntersuchungen durchgeführt werden. (12)

Typische Dopplerauffälligkeiten im Rahmen der zunehmenden fetalen Beeinträchtigung bei plazentarer Insuffizienz sind neben dem erhöhten Widerstand in der A. umbilicalis und dem erniedrigten Widerstand in der A. cerebri media, ansteigende Widerstandswerte im Ductus venosus, oder bei schwerster Beeinträchtigung ein ARED-Flow während der Vorhofkontraktion (A-Welle). Diese Veränderungen treten häufig in chronologischer Reihenfolge als Zeichen der zunehmenden Kreislaufdekompensation auf. Wenn die fetale Kreislaufsituation auffällig wird, kann mit einer beginnenden fetalen Azidose gerechnet

werden. Eine Abnahme des Flusses in der Nabelschnurvene ist der erste Hinweis bei der Doppleruntersuchung auf eine Plazentainsuffizienz.(8) Ein erhöhter PI der A. umbilicalis und ein erniedrigter PI der A. cerebri media sprechen für eine Zentralisation des fetalen Kreislaufs. Wenn nun auch der PIV des Ductus venosus auffällig ist, wird mit einer starken fetalen Azidose zu rechnen sein und eine anhaltend negative a-Welle des Ductus venosus kündigt den bevorstehenden kindlichen Tod an.(15) Nach der Arbeit von Turan et al. (2011) (16) korreliert die Dauer des Nullflusses oder ARED-Flows im Ductus venosus mit einem erhöhten Risiko für eine Totgeburt, welches unabhängig vom Gestationsalter ist.

1.4. Alternative Messverfahren zur Detektion der Wachstumsrestriktion

Zur Detektion einer IUGR stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die Ultraschalluntersuchung steht an erster Stelle, da hiermit eine Gewichtsschätzung erfolgen kann, die den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Wachstumsrestriktion gibt. Zur weiteren Kontrolle stehen die Untersuchung des Biophysikalischen Profils des Feten, die Flussmessung der Gefäße mittels Dopplerultraschall und das Kardiotokogramm (CTG) zur Verfügung. Das CTG dient der Untersuchung der fetalen Herzfrequenzveränderungen und der mütterlichen Wehentätigkeit. Das Biophysikalische Profil beinhaltet die Messung und Beurteilung der Quantität und Qualität der fetalen Bewegungen, der Plazentastruktur, die Messung der Fruchtwassermenge und der fetalen Herzfrequenz.(17) Es ist bisher noch umstritten, welches dieser Verfahren oder ob eine Kombination dieser Verfahren die beste Methode zur Kontrolle einer Schwangerschaft mit der Diagnose „IUGR“ ist.(18) Es gibt Studien, die besagen, dass eine Messung des Flusses im Ductus venosus eine Dekompensation früher anzeigt als eine Messung des Biophysikalischen Profils des Feten, jedoch ist dieses noch nicht geklärt.(19)

1.5. Konsequenzen der Wachstumsrestriktion

Die IUGR wird mit einer 5- bis 10-fach erhöhten Rate an Totgeburten, Todesfällen in der Neonatalperiode, perinataler Morbidität und neurologischen Defiziten bis hin zu Zerebralpareesen in Verbindung gebracht.(20)

Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für eine Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL). (21) Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Hirnblutung sind Unreife, Asphyxie, Hypoxie, Azidose, hypotone und hypovoläme Zustände, Hypothermie, postnataler Transport, traumatische Geburt, Pneumothorax, persistierender Ductus arteriosus (PDA) und pränatale Infektionen des Fetus.(21)

Bei der PVL treten aufgrund einer Minderperfusion eine Ischämie und Nekrose im Bereich der periventrikulären weißen Substanz auf, die Substanzdefekte hinterlassen können. Diese erscheinen zwei bis drei Wochen nach dem schädigenden Ereignis. Die PVL kann nach der Arbeit von Perlman (22) oder der Arbeit von de Vries (23) eingeteilt werden.

Die Einteilung der IVH erfolgt in vier Grade nach Papile (24):

Grad I: Subependymale Blutung am Übergang von Thalamus zum Kopf des Nucleus caudatus

Grad II: Geringer Einbruch der Blutung in den Ventrikel

Grad III: Ventrikeleinbruchsblutung > 50% der Ventrikelgröße

Grad IV: Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms aufgrund Schädigung des Abflussgebietes venöser Gefäße

Die PVL wird nach Linda de Vries (23) anhand von Ultraschall-Befunden in vier Grade eingeteilt:

Grad 1: Periventrikuläre Echogenitäten bestehen sieben Tage oder länger

Grad 2: Entwicklung von lateralen frontoparietalen Zysten (eventuell singulär)

Grad 3: Entwicklung von multiplen Zysten in der parieto-occipitalen weißen
Gehirnsubstanz

Grad 4: Echodense Areale in der Tiefe der weißen Gehirnsubstanz mit Umwandlung in
multiple subcorticale Zysten

Die Folgen einer Hirnblutung können je nach Lokalisation und Ausmaß sehr unterschiedlich sein. Eine subependymale Blutung verläuft meist asymptomatisch, ausgedehnte intraventrikuläre und parenchymatöse Blutungen können bis hin zu Atemstillstand, Bradykardien, Temperaturregulationsstörungen, Blutdruckabfall, Krampfanfälle, Hirndrucksymptomatik oder einem Hydrozephalus führen. Diese Umstände können Komplikationen wie Schock, Azidose, Koma, Hirnödem, zerebrale Bewegungsstörung oder psychomotorische Retardierung bedingen.(21)

1.6. Vorgehensweise bei Diagnose „IUGR“

Durch rechtzeitige Diagnose und Bestimmung des optimalen Entbindungszeitpunktes kann Einfluss auf die perinatale Mortalität und Morbidität genommen werden. Hierbei muss das Risiko einer intrauterinen Schädigung durch die fortschreitende Plazentainsuffizienz gegen die Wahrscheinlichkeit einer extrauterinen Schädigung durch die kindliche Unreife abgewogen werden. Damit stellt die IUGR eine schwierige Herausforderung für die werdenden Eltern und die betreuenden Ärzte dar.

Das Management richtet sich heute hauptsächlich nach der Entwicklung der fetalen Dopplerwerte und dem Auftreten von CTG-Veränderungen. Die Schwangerschaftsüberwachung mittels CTG ist erst ab der 26. bis 28. SSW zu empfehlen, da vorher kaum eine aussagekräftige Beurteilung möglich ist.(25) Die Beurteilung des CTG erfolgt meist anhand von CTG-Scores, bei denen die Summe der vergebenen Punkte für verschiedene Kriterien den fetalen Zustand beschreibt. Der Fischer-Score beurteilt das Niveau, die Bandbreite, die Nulldurchgänge, Akzelerationen und Dezelerationen eines CTG und vergibt je Kriterium zwischen null und zwei Punkten. Wenn weniger als vier Punkte vergeben werden, ist der fetale Zustand als lebensbedrohlich anzusehen.(25)

Eine weitere Möglichkeit ist die computergestützte Beurteilung der Kardiotokographie („Oxford-CTG“) nach den „Dawes-Redman-Kriterien“.(26) In einer Studie von Dawes und Redman wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen Kurzzeitvariationen / Short time variation (STV) und einem erhöhten Risiko für eine fetale Azidose oder auch dem

Intrauterinen Fruchttod festgestellt. Als Kurzzeitvariation bezeichnet man die durchschnittliche absolute Differenz in den Zeitabständen zwischen konsekutiven Herzschlägen. Diese STV sind nur anhand eines Computers erfassbar, da sie mit bloßem Auge nicht erkennbar sind.(27) STV <4msec werden als auffällig bewertet.(26) Die Kriterien nach Dawes und Redman(28), die für ein normales CTG sprechen, lauten:(27)

- Kurzzeitvariation / STV > 4msec
- keine sinusoidalen Rhythmen
- CTG-Aufzeichnung muss mindestens eine Episode hoher Variation enthalten
- es dürfen keine tiefen bzw. wiederholten Dezelerationen vorliegen
- es müssen Akzelerationen und / oder fetale Bewegungen vorhanden sein
- Normokardie

Nach der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche wird bei ARED Flow in der A. umbilicalis meist eine Geburtseinleitung induziert.(12) Hingegen wird bis zur 26. bzw. 27. Schwangerschaftswoche nach Möglichkeit die Fortführung der Schwangerschaft angestrebt, da bis zu diesem Zeitpunkt das Gestationsalter der entscheidende Faktor für das Neugeborenen-Outcome ist.(8) Es wird geschätzt, dass bei Schwangerschaften vor der 29. Schwangerschaftswoche durch jeden zusätzlichen Schwangerschaftstag eine 2%ige Erhöhung der Überlebensrate erzielt wird.(3) Ab diesem Zeitpunkt müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, wie zum Beispiel das Risiko einer Totgeburt, eine Azidose und somit auch neurologische Langzeitfolgen.

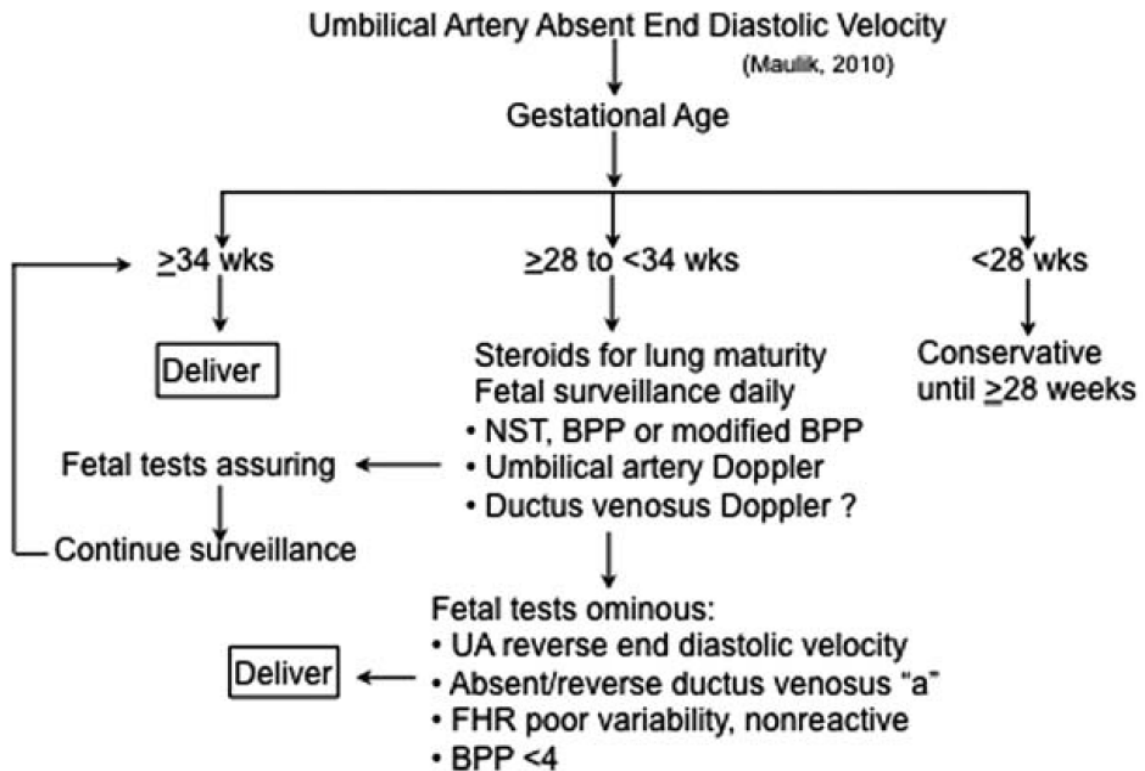


Abbildung 2: Empfohlene Vorgehensweise bei fehlendem enddiastolischem Fluss in der Nabelschnurarterie. Aus Maulik et al. „Evidence-based Approach to Umbilical Artery Doppler Fetal Surveillance in High-risk Pregnancies: An Update“. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2010, Vol. 53, 4 (12)

1.7. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sind die IUGR Kriterien definiert als

- gestationsalteradaptiertes Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile
- mit pränatalen Zeichen der plazentaren Insuffizienz wie pathologischen Blutflusswerten in der Dopplersonographie oder verminderter Fruchtwassermenge (Oligohydramnion)
- und/oder postnatalen Zeichen chronischer Durchblutungsstörungen sowie Einschränkung der Perfusionskapazität in der Plazentabefundung.

Hauptzielgrößen dieser Studie sind das peri- und postnatale Outcome von wachstumsrestringierten Kindern mit Schwerpunkt auf der Überlebensrate und dem neurologischen Outcome der Kinder im Alter von zwei Jahren. Des Weiteren sind

postnatale Mekoniumtransportstörungen und der Ernährungszustand der Kinder nach zwei Jahren von Interesse. Die Inzidenz der IUGR, die Tendenz zur Frühgeburtlichkeit und eventuelle Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome sind als Nebenzielgrößen zu betrachten. Die Gruppe der Schwangerschaften und Kinder mit IUGR werden im Vergleich zur Gruppe der Schwangerschaften und Kinder mit SGA betrachtet. Desweiteren wird untersucht, ob und welche Unterschiede es zwischen der Gruppe idiopathischer und nicht idiopathischer IUGR gibt. Die Differenzierung basiert darauf, dass nicht-idiopathische IUGR's die Co-Morbiditäten Präeklampsie, Diabetes mellitus, HELLP oder Hypertonie aufweisen.(29)

2. Material und Methoden

Im Rahmen der Betreuung von wachstumsrestringierten Feten werden an der Universitätsklinik Graz pränatale Ultraschallkontrollen mit der Erhebung relevanter Parameter durchgeführt. Diese Daten inklusive einer sonographischen Bilddokumentation wurden seit Ende 2003 in einer speziellen Datenbank (PIA, ViewPoint) archiviert. Anhand dieser Datenbank erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine retrospektive Datenauswertung, bei der die aus PIA/ViewPoint gewonnenen Daten zu einer eigenen gesicherten Excel-Datenbank zusammengefügt wurden.

Es wurden primär alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g identifiziert, die ab 23+0 Schwangerschaftswochen entbunden wurden.

Eine IUGR wurde wie folgt definiert:

- Geburtsgewicht unter der altersentsprechenden 10. Perzentile (nach Voigt et al)(30)
- MIT prä- und/oder postnatal Zeichen der placentaren Insuffizienz.
 - pränatal auffällige Dopplerwerte und ein Oligohydramnion,
 - postpartal Zeichen der Einschränkung der Perfusionskapazität sowie chronische Durchblutungsstörungen in der Plazentabefundung.(31)

Zur Vertiefung des Verständnisses der Plazentapathologie und zur Besprechung einiger Befunde wurde Rücksprache mit Frau Dr. Karpf des Institutes für Pathologie am LKH Graz gehalten. Weitere Informationen und das Follow-up dieser Kinder wurde aus Open MEDOCS und Daten der Entwicklungsambulanz der Kinderklinik erhoben.

Ein positives Votum der Ethikkommission Graz lag dabei vor.

2.1. Patientenkollektiv

Aus der Datenbank PIA / ViewPoint wurden für die vorliegende Untersuchung alle Patientinnen ausgewählt, die zwischen Juni 2003 und Juli 2011 nach der 23. Schwangerschaftswoche entbunden haben und deren Kinder ein Geburtsgewicht unter 2500 g hatten. Von diesem Patientenkollektiv wurden alle Patientinnen ausgeschlossen, deren Kinder mit ihrem Geburtsgewicht über der 10. Perzentile für die jeweilige Gestationswoche lagen und zu Beginn der Studie noch keine 24 Monate alt waren, um ein Zwei – Jahres - Outcome zu gewährleisten. Als Stichtag wurde somit der 31.07.2009 gewählt. Aus den Angaben über diese Patientinnen wurde eine Datenbank mit den dadurch selektierten 563 Patientinnen und deren Kindern erstellt.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden Patientinnen zugelassen, die an der Frauenklinik Graz zwischen der 23. und 42. Schwangerschaftswoche entbunden haben und deren Kinder ein Geburtsgewicht unter 2500 g aufwiesen.

Ausgeschlossen wurden Geburten vor der 23. Schwangerschaftswoche, Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2500 g sowie Mehrlingsschwangerschaften und Kinder mit genetischen oder schwerwiegenden strukturellen Anomalien.

2.2. Datenerhebung und Datendokumentation

Die aus PIA/ViewPoint und Open MEDOCS extrahierten Daten der 565 Patientinnen und Kinder wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel) gespeichert. Im Anschluss wurden zur Vervollständigung der Datenbank aus PIA/ViewPoint Angaben zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett selektiert. Dies umfasste insbesondere Komplikationen, Erkrankungen und sonstige Auffälligkeiten während der Schwangerschaft sowie die pränatalen Ultraschalluntersuchungen.

Die Differenzierung zwischen IUGR und SGA fand anhand von pränatal gemessenen pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis, der A. cerebri media und des Ductus venosus statt. Als pathologisch wurde ein erhöhter PI bzw. AREDF der A. umbilicalis, ein erniedrigter PI der A. cerebri media und ein erhöhter PIV bzw. ein AREDF in der A-Welle des Ductus venosus betrachtet. Desweiteren wurde die cerebro-plazentare Dopplerratio (CPR) berechnet, die eine Aussage über die Blutumverteilung zulässt. Dabei wird der PI der A. cerebri media durch den PI der A. umbilicalis dividiert. In Anlehnung an die Arbeit von Baschat und Gembruch (2003) wurde für die vorliegende Studie ein CPR kleiner als 1,0 als auffällig betrachtet.(32) Zusätzlich wurde auf die Plazentabefundung zurückgegriffen.

Angaben zur postpartalen Entwicklung und der (vor allem neurologischen) Langzeitentwicklung der Kinder wurden anhand der Dokumentationen der Kinderklinik und der Entwicklungsambulanz über Open MEDOCS ergänzt.

Der neurologische und entwicklungsneurologische Status der Kinder wurde im Alter von 24 Monaten erhoben. Die Beurteilung des neurologischen Langzeitoutcome stützt sich auf die Untersuchungen der Kinderklinik bzw. der Entwicklungsambulanz der Kinderklinik, die nach den neurologischen Kriterien nach Touwen (1976) erfolgten und war fokussiert auf leichte bis schwere neurologische Dysfunktionen.(33) Aufgetretene Zerebralpareesen wurden in Diplegie, Hemiplegie und Tetraplegie unterschieden und mittels des Gross Motor Function Classification Systems nach Palisano (1997) klassifiziert.(34) Die entwicklungsneurologische Beurteilung erfolgte mittels des Bayleys-Developmental II-Tests (Beurteilung der kognitiven und psychomotorischen Entwicklung des Kindes).(35) Die Einteilung des Behindertengrades erfolgte in vier Gruppen nach der Definition von Marlow (2005): schwerwiegende, mäßige, leichte Behinderung bzw. ohne Beeinträchtigung (siehe Abbildung 3).(36)

Classification according to domain*

	Cognitive function	Neurologic function	Visual function	Auditive function
Severe	<-3. SD**	GMFCS (II- V)***	Blind, perceives light only	Profound hearing loss
Moderate	-3. SD to -2. SD**	GMFCS (I)***	Visually impaired	Hearing loss corrected with hearing aids
Mild	-2. SD to -1. SD**	Abnormal signs, minimal functional loss	Squint or refractive error	Mild hearing impairment
Normal	> -1. SD**	No disability	No disability	No disability

* Marlow, N. et al. Neurologic and Developmental Disability at Six years of Age after Extremely Preterm Birth. NEJM 2005; 352:9-19

** Bayley Scales of Infant Development, Griffith Scales of Mental Development, Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC)

*** Palisano, R. et al. Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 214- 223

Abbildung 3: Klassifikation der neurologischen Entwicklung. Modifiziert nach Marlow, N. et al. Neurologic and Developmental Disability at Six years of Age after Extremely Preterm Birth. NEJM 2005; 352:9-19

2.2.1. Untersuchte Parameter

Im Rahmen der Studie wurden die folgenden Parameter erhoben:

Schwangerschaft:

- kindliche Fehlbildungen
- Hypertonus
- Präeklampsie
- HELLP
- Oligohydramnion
- Diabetes Mellitus
- Adipositas
- Dopplermesswerte:
 - A. umbilicalis
 - A. cerebri media

- Cerebro-plazentare Dopplerratio
- Ductus venosus
- Schwangerschaftswoche, in der IUGR aufgetreten ist
- Amnioninfektionssyndrom

Geburt

- Schwangerschaftswoche
- Geburtsdatum
- Geburtsmodus
- Plazentagewicht
- Plazentabeurteilung – plazentabedingte IUGR
- Kindsgewicht
- Lebendgeburt

Kind

- Kind verstorben
- Todeszeitpunkt
- Todesursache

Kind – Neonatalperiode

- Kongenitale Anomalien
- Komplikationen während Neonatalperiode
- Entlassungsdatum
- PVL I
- PVL II-III
- IVH I-II
- IVH III-IV
- Neonatale Krampfanfälle

- Asphyxie
- Mekoniumtransportstörung
- OP aufgrund der Mekoniumtransportstörung

Kind – Zwei – Jahres - Outcome

- Neurologie auffällig / unauffällig
- motorisch auffällig
- sprachlich auffällig
- kognitiv auffällig
- Gehör auffällig
- Visus auffällig
- Dystrophie

2.3. Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte deskriptiv und mittels Fisher's Test und Contingency Tables (PRISM 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Ergebnisse der statistischen Tests wurden mittels p-value, Odds ratio und 95% Konfidenzintervall (95% CI) dargestellt.

Die Fallzahl setzte sich aus der Anzahl der Kinder mit IUGR und SGA zusammen.

3. Ergebnisse

Zu Beginn der Datenrecherche betrug die Fallzahl 565 Patientinnen und deren Kinder. Von der Studie wurden 47 Fälle ausgenommen, sodass die Gesamtzahl für die statistische Auswertung 518 betrug. 36 Fälle wurden aufgrund schwerwiegender kindlicher Fehlbildungen, darunter schwerer Herzfehler (zum Beispiel Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Gefäße), Cri-du-chat-Syndrom, Trisomie 18, Trisomie 21, Meningomyelocele, Prader-Willi-Syndrom oder Gastroschisis), von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Weitere sieben Fälle wurden aufgrund einer vorliegenden Geminigravidität oder unvollständiger Daten (drei Fälle im Rahmen anonymer Geburten und ein Fall aufgrund mangelnder Daten zu Schwangerschaft und Geburt) nicht zur Studie hinzugezogen.

3.1. Schwangerschaft und Geburt

Die Datenbank PIA wird seit dem 05.06.2003 geführt. Für die vorliegende Studie wurden alle Geburten seit dem 05.06.2003 bis zum 31.07.2009 hinzugezogen. Das letzte Datum wurde gewählt, da somit zu Studienbeginn alle Kinder mindestens zwei Jahre alt waren. In diesem Zeitraum haben 14470 Entbindungen von Einlingsschwangerschaften an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz stattgefunden. Das bedeutet, dass 1,5% aller Entbindungen von Einlingsschwangerschaften zur Gruppe der IUGR und 2% zur Gruppe der SGA zu zählen sind.

	IUGR		SGA		GESAMT	p-value	Odds Ratio	95% CI
Anzahl	219	42% (219/518)	299	58% (299/518)	518			
männlich	111	51% (111/219)	105	35% (105/299)	216			
weiblich	107	49% (107/219)	194	65% (194/299)	301			
Summe der Verstorbenen	17	8% (17/219)	3	1% (3/299)	20	< 0,0001	8,304	2,401 to 28,71
anteipartal/IUFT	13	6% (13/219)	2	1% (2/299)	15	0,0007	9,371	2,092 to 41,98
subpartal	1	0,5% (1/219)	0	0% (0/299)	1			
postpartal	3	1% (3/219)	1	0,3% (1/299)	4			
Schwangerschaft								
Oligohydramnion	70	32% (70/219)	29	10% (29/299)	99	< 0,0001	4,374	2,715 to 7,047
HELLP	8	4% (8/219)	1	0,3% (1/299)	9	0,0054	11,3	1,402 to 91,06
Präeklampsie	57	26% (57/219)	6	2% (6/299)	63	< 0,0001	17,18	7,249 to 40,73
Diabetes mellitus	31	14% (31/219)	21	7% (21/299)	52	0,0113	2,183	1,217 to 3,915
Hypertonie	56	26% (56/219)	11	4% (11/299)	67	< 0,0001	8,995	4,582 to 17,66
Adipositas	26	12% (26/219)	7	2% (7/299)	33	< 0,0001	5,62	2,391 to 13,21
CTG auffällig	82	37% (82/219)	52	17% (52/299)	124	< 0,0001	2,843	1,895 to 4,265
Doppler auffällig	147	67% (147/219)						
Entbindungsmodus								
spontan	58	27% (58/219)	194	65% (194/299)	252			
sectio	161	74% (161/219)	105	35% (105/299)	266	< 0,0001	5,129	3,497 to 7,521

Tabelle 1: Schwangerschaft und Geburt

Die 518 Schwangerschaften sind aufgeteilt in 219 Fälle mit IUGR (42%) und 299 Fälle mit SGA (58%) (siehe Abbildung 5). Von diesen 219 IUGR-Fällen wurden pränatal 68% korrekt als IUGR diagnostiziert und 12% als SGA bezeichnet. Aus den Berechnungen ist auch zu erkennen, dass 20% der Kinder mit IUGR pränatal nicht als zu klein eingestuft wurden und über 30% der IUGR Fälle nicht als diese erkannt wurden. Kinder mit IUGR wogen zum Zeitpunkt der Geburt durchschnittlich (Berechnung des Mittelwerts) 1690 g und Kinder mit SGA 2293 g.

IUGR und Geburtsgewicht

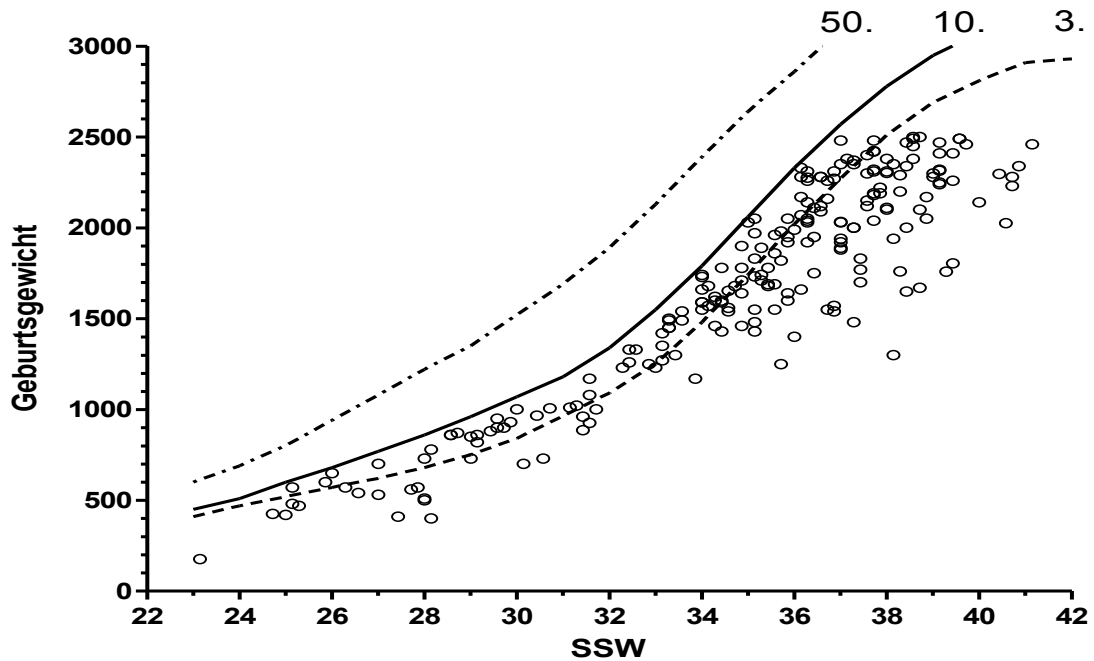


Abbildung 4: Geburtsgewicht (in Gramm) der IUGR-Kinder - abhängig vom Gestationsalter bei Geburt

Abbildung 4 ordnet das Geburtsgewicht der IUGR dem Gestationsalter bei der Geburt zu und setzt dieses in ein Verhältnis zu den Perzentilen. Daraus ist ersichtlich, dass bei IUGR-Schwangerschaften ab der 23. SSW entbunden wurde und zu einem Großteil das Geburtsgewicht sogar unter der dritten Perzentile lag.

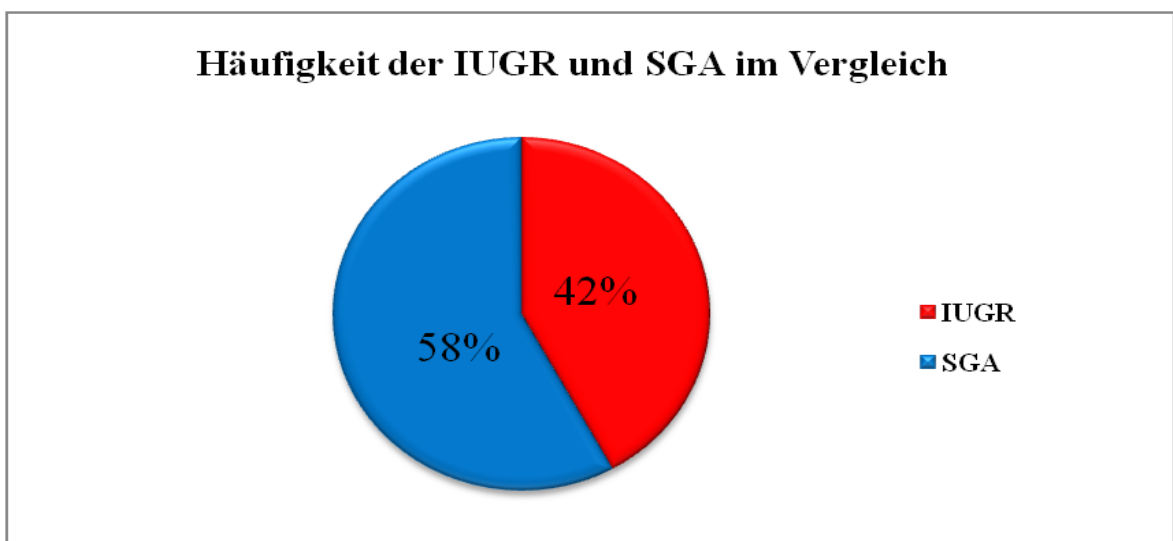


Abbildung 5: Häufigkeit der IUGR und SGA im Vergleich

Wie auch aus Abbildung 6 ersichtlich, war die Geschlechterverteilung unter den IUGR-Kindern annähernd gleich (51% männlich vs. 50% weiblich), hingegen waren unter den SGA-Kindern mehr weibliche (65%) als männliche (35%) Kinder.

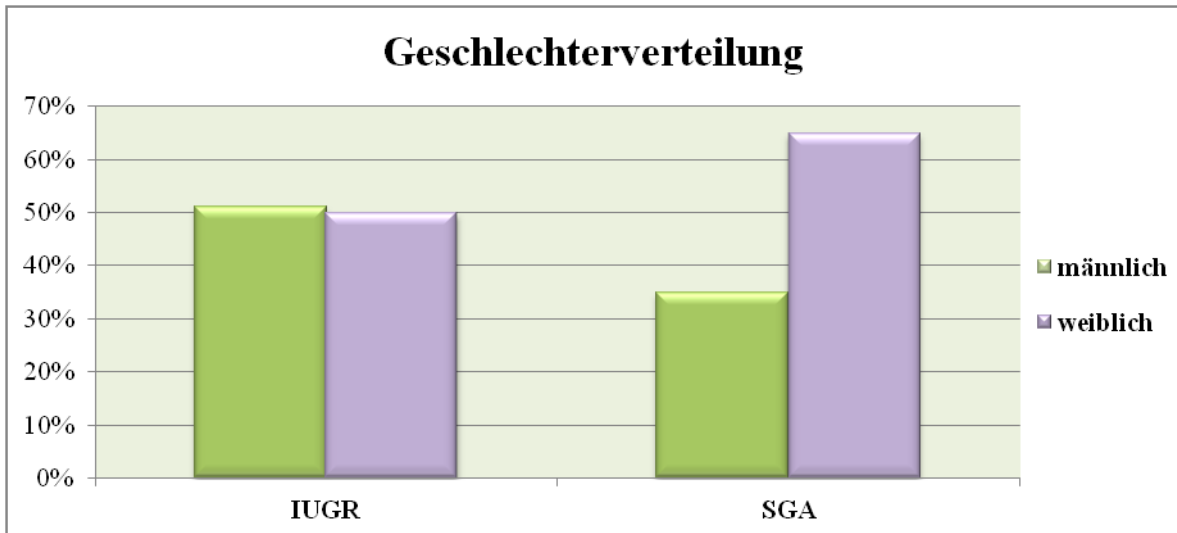


Abbildung 6: Geschlechterverteilung von IUGR und SGA – Entbindungen

Die Mortalität bei IUGR betrug 8% im Verhältnis zu 1% bei SGA, was einen signifikanten Unterschied darstellt (OR 8.3, 95% CI 2.4-28.7). Der Todeszeitpunkt der IUGR-Kinder (Abb. 7) lag meist antepartal (13/17, 76,5%), seltener subpartal (1/17, 5,9%) oder postpartal (3/17, 17,7%).

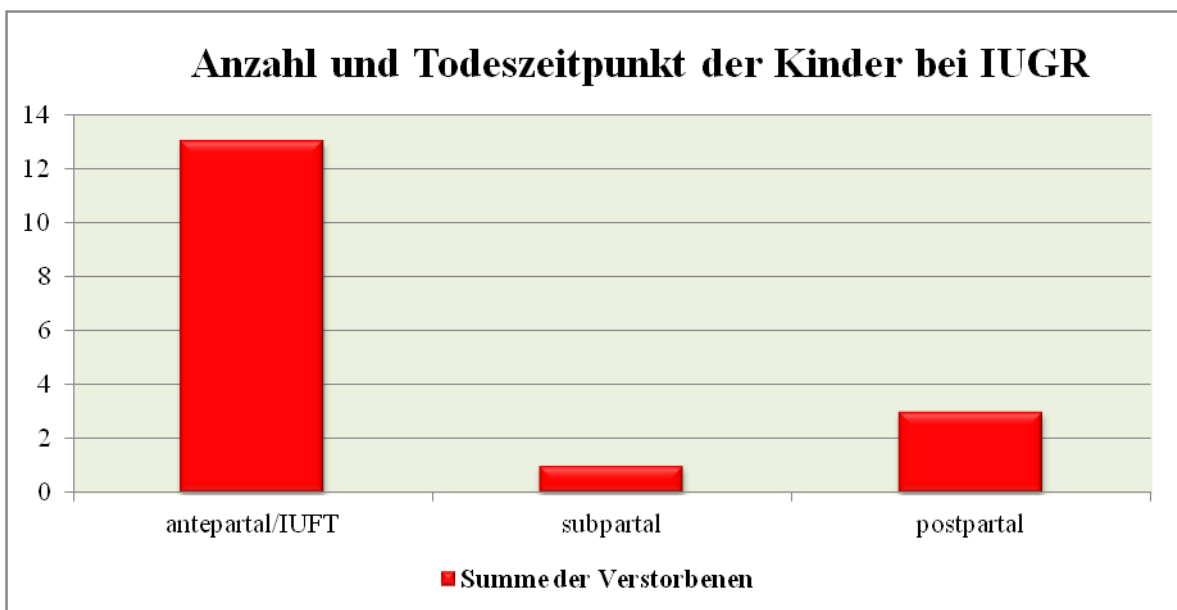


Abbildung 7: Anzahl und Todeszeitpunkt der Kinder bei IUGR

Die Mortalität teilt sich geschlechtsbezogen wie folgt auf: Bei der IUGR verstarben tendenziell mehr männliche als weibliche Kinder (4,6% männliche und 3,2% weibliche Kinder). Hingegen verstarben bei der SGA mehr weibliche Kinder (0,3% männliche und 0,7% weibliche Kinder).

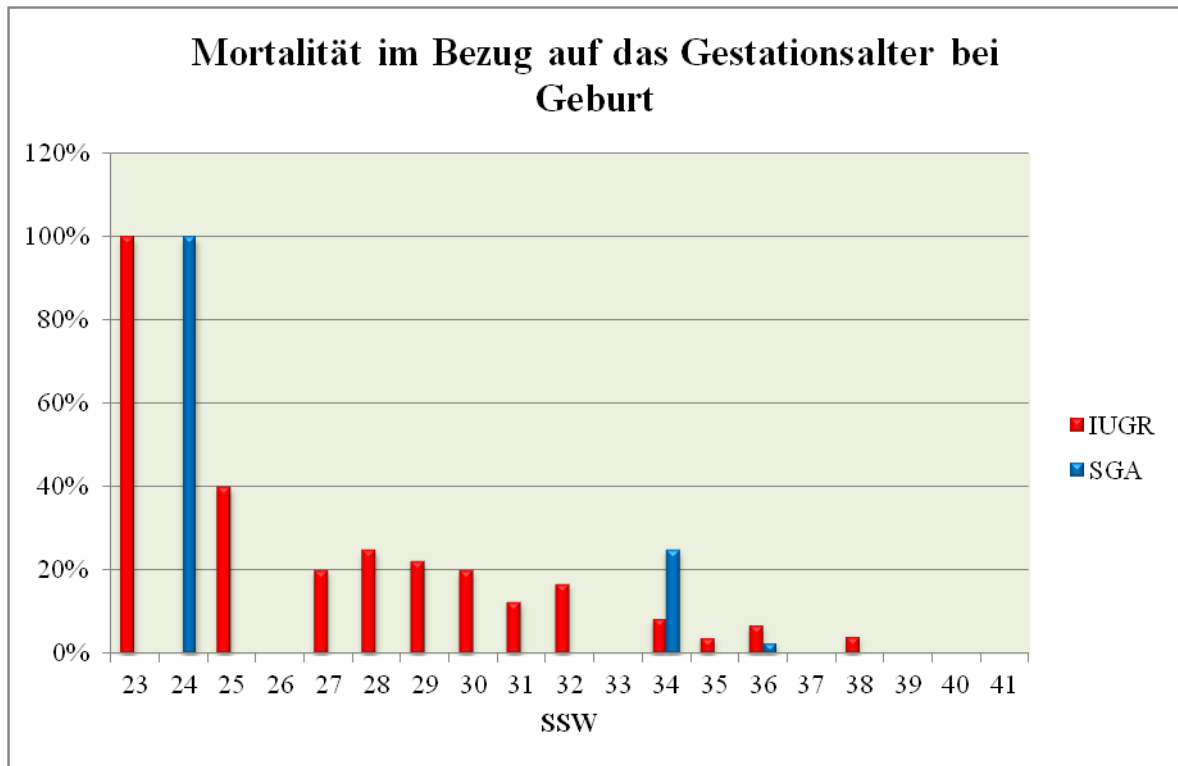


Abbildung 8: Mortalität von IUGR und SGA in Bezug auf das Gestationsalter

Wie auch aus Abbildung 8 ersichtlich, starben mehr als 50% der IUGR-Feten, die vor Ende der vollendeten 30. SSW entbunden wurden. Die Mortalität nahm mit zunehmendem Gestationsalter deutlich ab.

Es verstarben insgesamt drei Kinder der SGA-Gruppe. In der 34. SSW und der 36. SSW wurde je ein Kind entbunden, welche beide antepartal verstorben sind. Ein weiteres Kind, welches in der 24. SSW entbunden wurde, ist am dritten Lebenstag aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis verstorben.

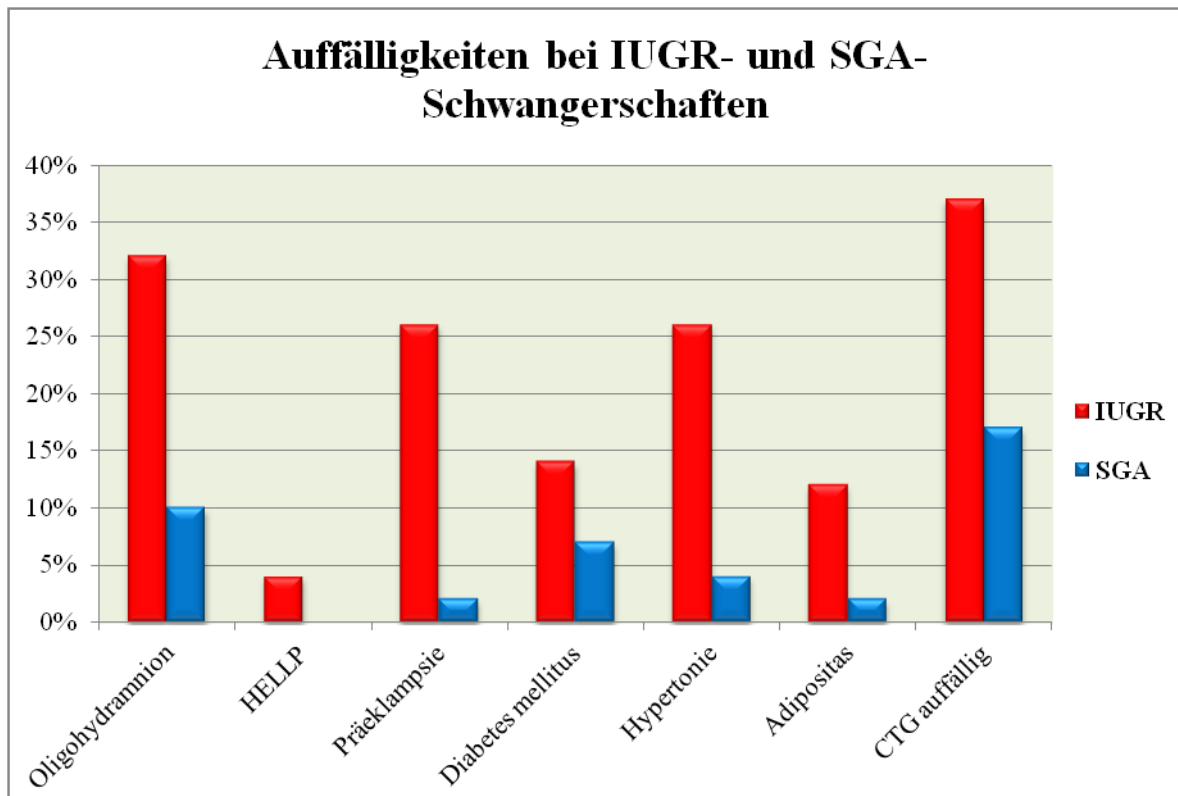


Abbildung 9: Auffälligkeiten während der Schwangerschaft - IUGR und SGA im Vergleich

Abbildung 9 zeigt, dass es deutlich mehr Auffälligkeiten während der Schwangerschaft bei IUGR als bei SGA gibt. Der Unterschied war in allen Schwangerschafts-Parametern signifikant (s. Tabelle 1). Die Bewertung der Auffälligkeit Oligohydramnion ist hierbei eingeschränkt, da dieses unter anderem ein Kriterium zur Unterscheidung zwischen IUGR und SGA war. Bei IUGR kommt dieses in 32% der Fälle vor, hingegen bei SGA nur in 10%. Ein auffälliger Doppler war das wesentliche pränatale Kriterium zur Differenzierung zwischen IUGR und SGA. Dieser war in 67% der IUGR-Schwangerschaften auffällig. Ein HELLP-Syndrom kam bei 8% der IUGR-Schwangerschaften vor, bei SGA Schwangerschaften nur in 0,3% der Fälle. Auch die Präeklampsie (57% IUGR und 2% SGA), der Diabetes mellitus (14% IUGR und 7% SGA), die Hypertonie (27% IUGR und 4% SGA) und die Adipositas (12% IUGR und 2% SGA) traten bei IUGR-Schwangerschaften wesentlich häufiger auf. Ebenso war das CTG wesentlich häufiger bei IUGR auffällig, in 37% bei IUGR und in 17% bei SGA, (siehe auch Tabelle 1).

Schwangerschaftswoche	%- Anzahl der IUGR Geburten	%-Anzahl der SGA Geburten
23	1%	0%
24	1%	0%
25	2%	0%
26	1%	0%
27	2%	0%
28	4%	0%
29	2%	0%
30	4%	0%
31	3%	0%
32	6%	0%
33	6%	1%
34	11%	1%
35	12%	3%
36	13%	13%
37	14%	25%
38	11%	30%
39	7%	17%
40	3%	7%
41	1%	1%

Tabelle 2: Prozentuelle Geburtenanzahl von IUGR und SGA - der jeweiligen Schwangerschaftswoche zugeordnet

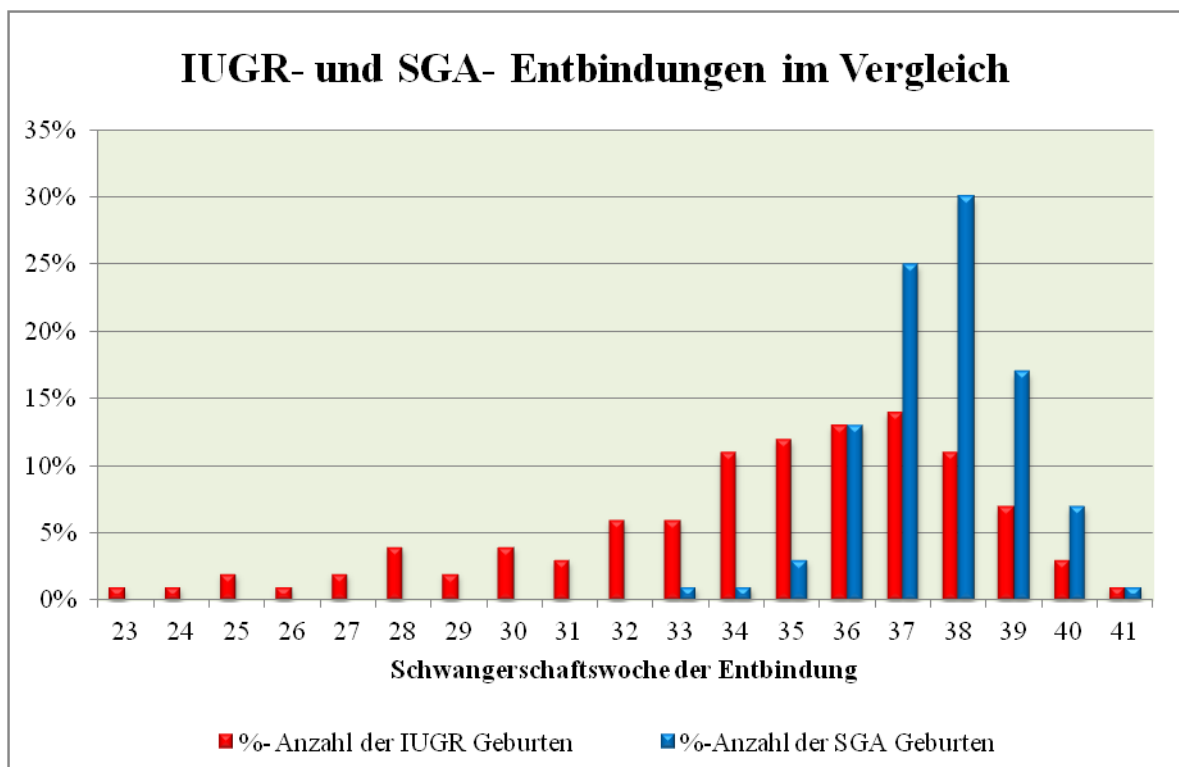


Abbildung 10: IUGR- und SGA- Entbindungen im Vergleich - zugeordnet zur jeweiligen Schwangerschaftswoche

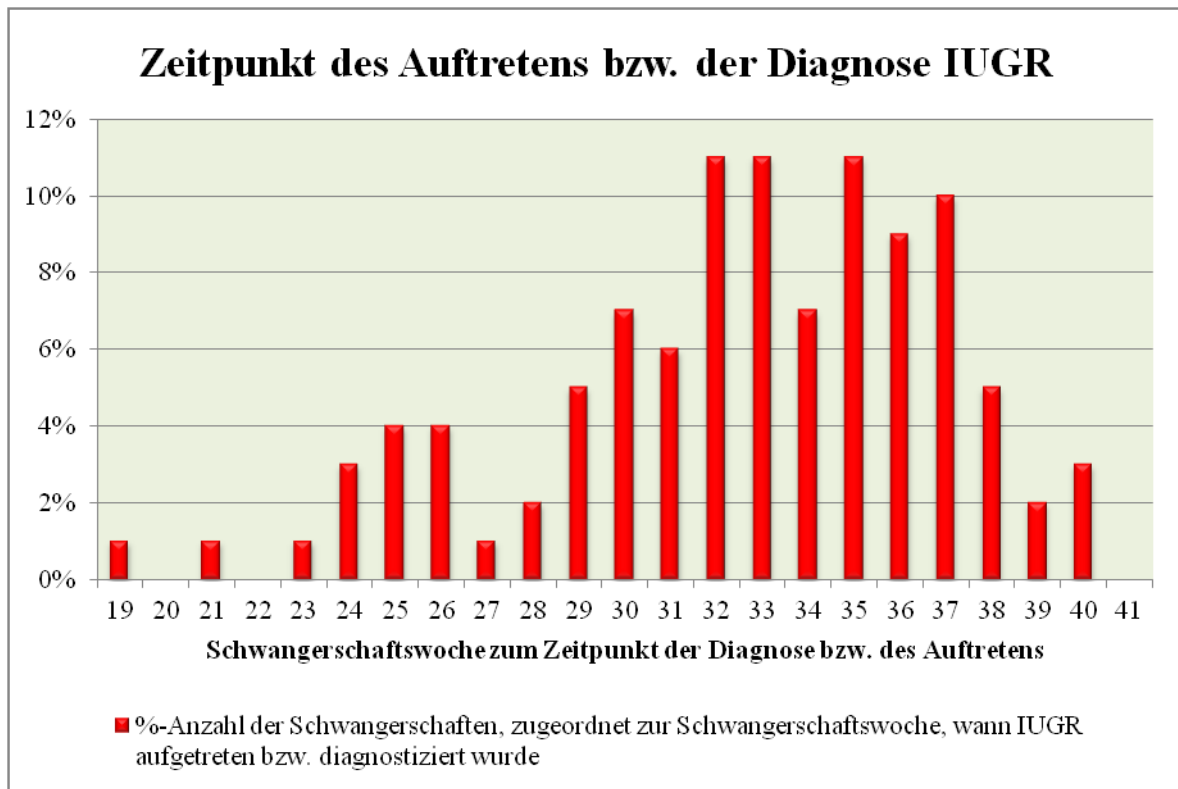


Abbildung 11: Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Diagnose IUGR

Tabelle 2 und Abbildung 10 zeigen die prozentuelle Anzahl der Entbindungen zugeordnet zur jeweiligen Schwangerschaftswoche, IUGR- und SGA- Schwangerschaften vergleichend. Ebenso ist in Abbildung 4 das Geburtsgewicht der IUGR dem Gestationsalter bei der Geburt zugeordnet und dieses im Verhältnis zu den Perzentilen gesetzt. Anhand dieser Abbildungen wird ersichtlich, dass IUGR-Patientinnen ab der 23. SSW entbunden wurden, hingegen bei SGA erst ab der 33. SSW. IUGR-Kinder wurden signifikant früher geboren als SGA Kinder. Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt in der IUGR-Gruppe war die 35. SSW, bei SGA hingegen die 38. SSW ($p < 0,0001$) (s. Abb.11).

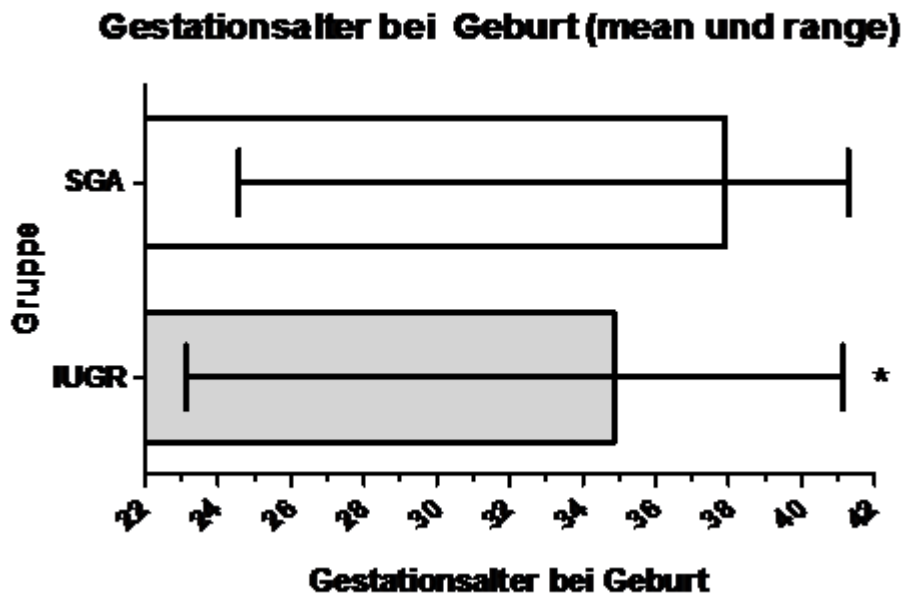


Abbildung 12: Gestationsalter bei Geburt

Wie aus Abbildung 11 zu entnehmen ist, wurden Wachstumsrestriktionen durchschnittlich in der 33. SSW diagnostiziert bzw. sind zu diesem Zeitpunkt aufgetreten. 28,8% (63/219) der IUGR Fälle traten vor der 34. SSW auf, was von manchen Autoren als early(-onset) IUGR bezeichnet wird.(13)(37) Die Aussagekraft dieser Berechnung ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns eingeschränkt, da die Schwangeren nicht immer in der gleichen SSW oder in jeder SSW zur Untersuchung gekommen sind und somit die Wachstumsrestriktion eventuell schon früher aufgetreten sein könnte, als es aus den Patientendokumentationen zu entnehmen ist. Zur Bestimmung der durchschnittlichen Schwangerschaftswochen wurde der Mittelwert berechnet.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Anzahl der Schnittentbindungen bei Schwangerschaften mit IUGR höher ist als bei SGA, es besteht ein signifikanter Unterschied. Umgekehrt ist die Anzahl der Spontanentbindungen bei SGA um ein Mehrfaches höher als bei IUGR. Es wurden 74% IUGR mittels Sectio und 27% spontan entbunden. Hingegen wurden nur 35% der SGA mittels Sectio und 65% spontan entbunden.

3.2. Kinder und Perinatalperiode

	IUGR		SGA		GESAMT
Neonatalperiode	n=205		n=297		
Mekoniumtransportstörung	26	12,7%	0	0%	26
OP wegen Mekoniumtrans	7	3,4%	0	0%	7
Asphyxie	2	1,0%	0	0%	2
Krampanfälle neonatal	5	2,4%	1	0,3%	6
PVL I	4	2,0%	0	0%	4
PVL II-III	2	1,0%	0	0%	2
IVH I-II	2	1,0%	1	0,3%	3
IVH III-IV	2	1,0%	1	0,3%	3
gesamt	50	24,4%	3	1,0%	53

Tabelle 3: Übersicht über die Neonatalperiode bei Kindern mit IUGR und SGA

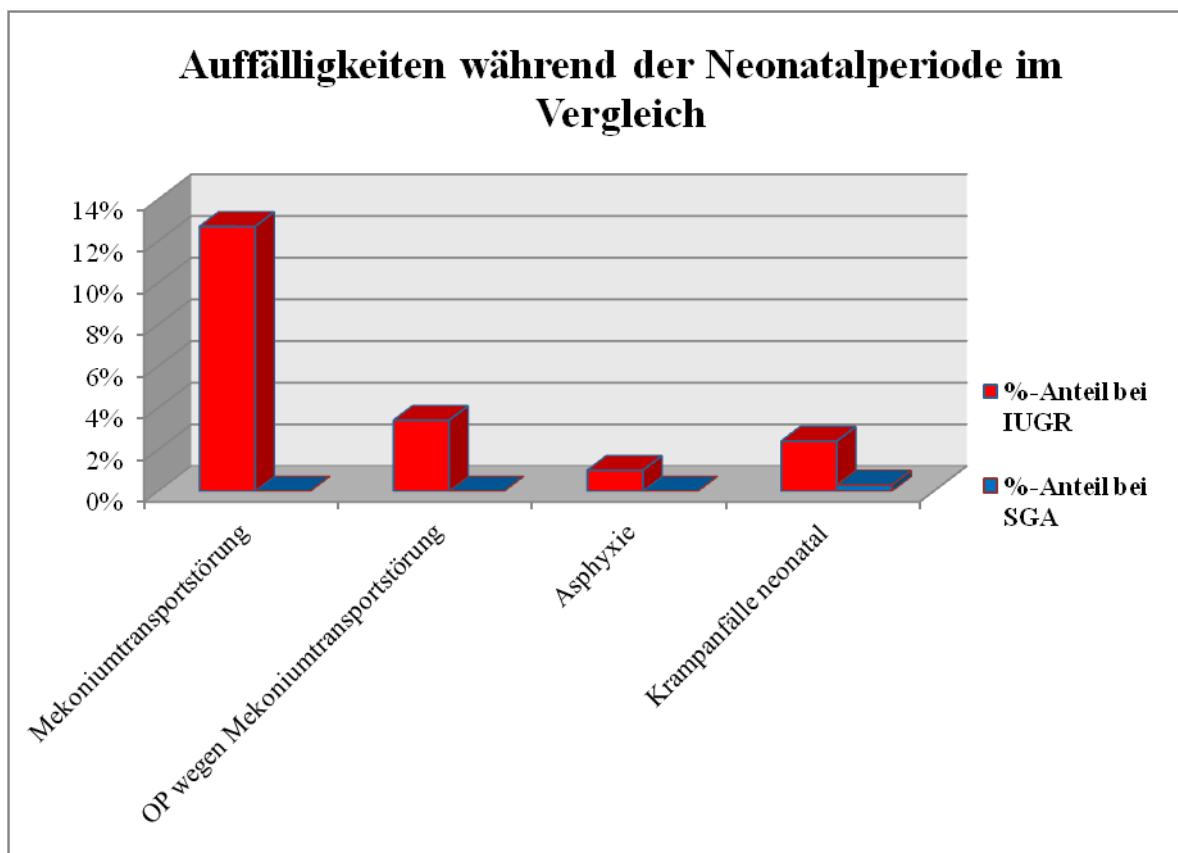


Abbildung 13: Auffälligkeiten während der Neonatalperiode im Vergleich

Zur Berechnung des Outcomes der Neonatalperiode sind nur die lebendgeborenen Kinder berücksichtigt worden. Aus Tabelle 3 und Abbildung 13 wird ersichtlich, dass 50 der 205 (24,4%) Kinder mit IUGR eine Morbidität während der Neonatalperiode hatten, aber nur 3 der 297 (1,0%) Kinder mit SGA, was einen signifikanten Unterschied darstellt (OR 31.6, 95% CI 9.7-103.0). IUGR-Kinder hatten in 12,7% eine Mekoniumtransportstörung, die in 3,4% operationsbedürftig war. 1% dieser Kinder erlitt eine Asphyxie und über 2,4% hatten neonatale Krampfanfälle. Bei SGA-Kindern kamen nur bei 0,3% Krampfanfälle vor, jedoch keine der anderen Erkrankungen. Periventrikuläre Leukomalazien sowie Intraventrikuläre Hämorrhagien traten allgemein in nur wenigen Fällen auf, insgesamt waren dies 12 Fälle. PVL kamen nur bei IUGR-Kindern vor, in 2% eine PVL I und in 1% eine PVL II-III. Eine IVH I-II sowie IVH III-IV wurde jeweils in 1% der Kinder bei IUGR und in 0,3% der Kinder bei SGA diagnostiziert.

3.3. Zwei - Jahres - Outcome

Zur Berechnung des Zwei - Jahres - Outcomes wurden naturgemäß nur überlebende Kinder mit durchgeführter und dokumentierter follow-up-Untersuchung eingeschlossen. Dies waren in der IUGR-Gruppe 146 (74,4%) und in der SGA-Gruppe 215 (71,9%) Kinder, außer es ist anderweitig vermerkt. 25% der Kinder mit IUGR und 53% der Kinder mit SGA wurden nicht in der Entwicklungsambulanz der Kinderklinik untersucht, sondern auf einer regulären Station oder in der allgemeinen Ambulanz. Bei diesen können somit zwar schwerwiegende neurologische Defizite ausgeschlossen werden, jedoch kann keine sichere Aussage über eventuell vorhandene subtile Einschränkungen getroffen werden, da keine standardisierte Testung erfolgt ist.

	IUGR		SGA		GESAMT	p-value	Odds Ratio	95% CI
Gesamtanzahl (ohne Ver	146		215		361			
2 Jahres-Outcome								
dystroph	31	21%	16	7%	47	0,0002	3,353	1,758 to 6,395
Zerebralparesen	3	2%	0	0%	3	0,0793	ns	
Hemiparese	1	1%	0	0%	1			
Diplegie	2	1%	0	0%	2			
Tetraplegie	0	0%	0	0%	0			
2 Jahres-Neurologie								
untersucht	146 (n=219)	74,4%	215 (n=299)	71,9%	137			
unauffällig -gesamt	110	75%	203	94%	313			
unauffällig	55	38%	46	21%	101			
unauffällig - keine Entw.u	55	38%	157	73%	212			
auffällig - gesamt	36	25%	12	6%	48	< 0,0001	5,536	2,767 to 11,08
leicht	22	15%	7	3%	29	< 0,0001	5,272	2,188 to 12,70
mäßig	8	6%	5	2%	13	0,1507	ns	
schwer	6	4%	0	0%	6	0,0041	19,94	1,114 to 357,0
motorisch auffällig	20	14%	8	4%	28			
sprachlich auffällig	22	15%	8	4%	30			
kognitiv auffällig	17	12%	3	1%	20			
Gehör auffällig	1	0,70%	1	0,50%	2			
Visus auffällig	13	9%	2	1%	15			

Tabelle 4: Zwei - Jahres - Outcome bei Kindern mit IUGR und SGA

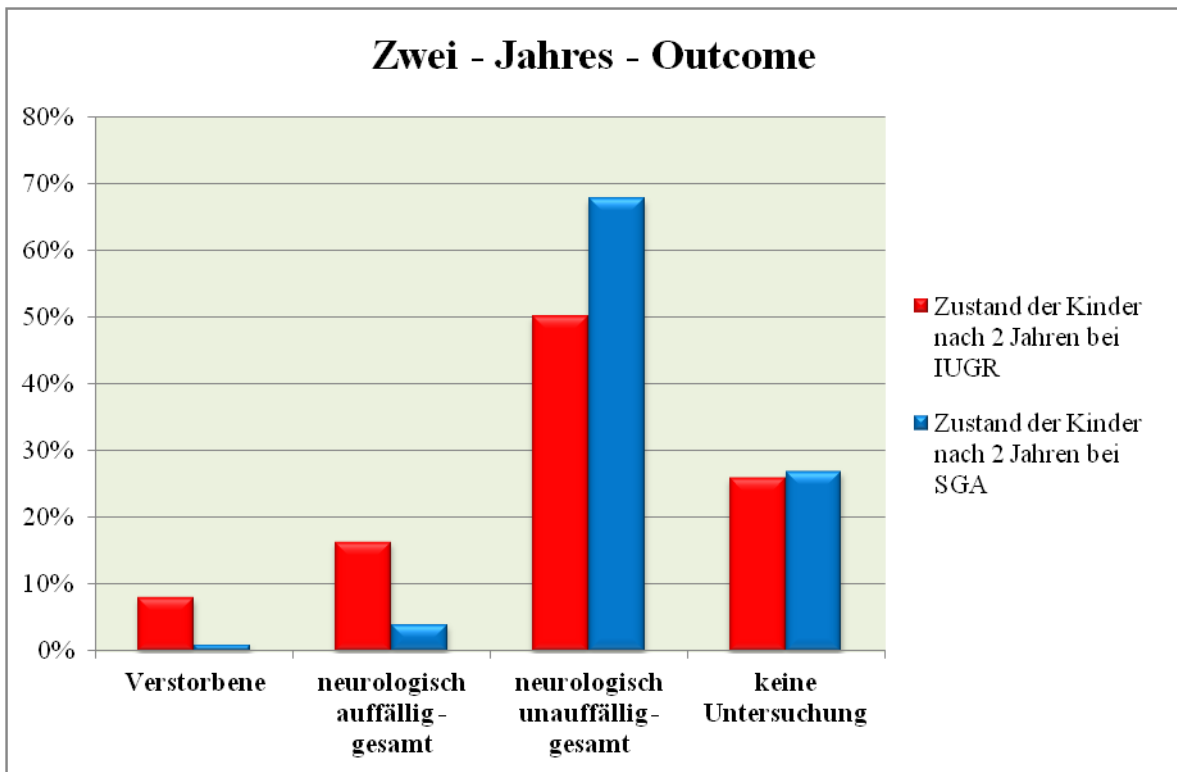


Abbildung 14: Zwei – Jahres - Outcome von Kindern mit IUGR (n=219) und SGA (n=299) im Überblick

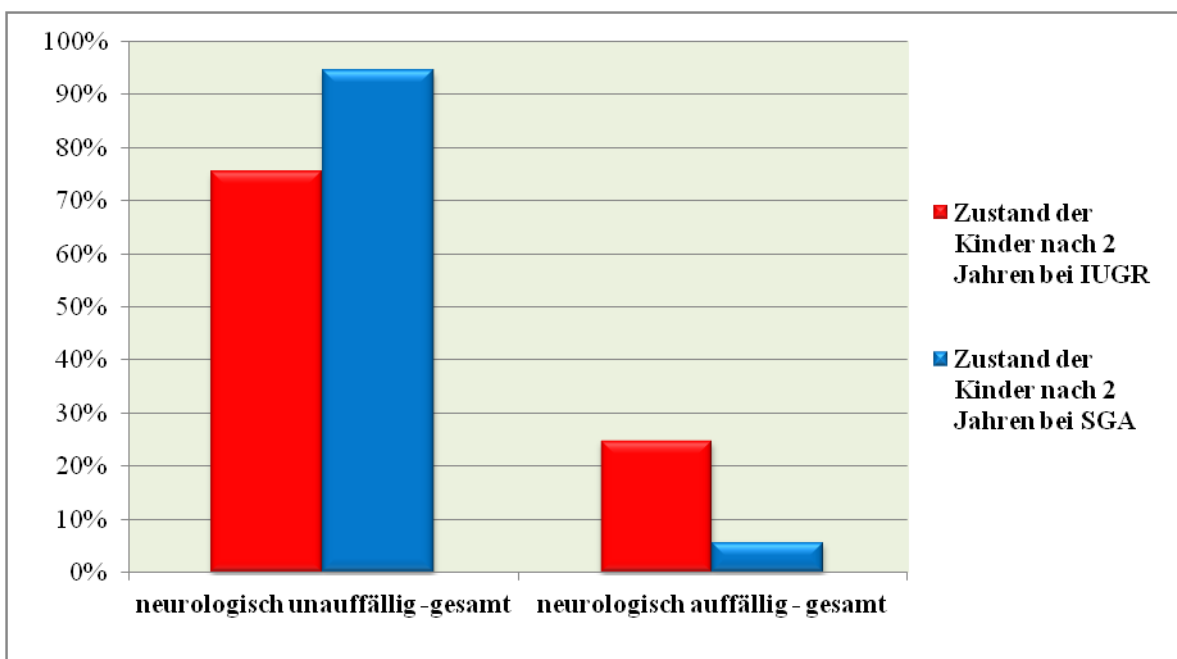


Abbildung 15: Neurologisches Zwei – Jahres - Outcome in der Übersicht

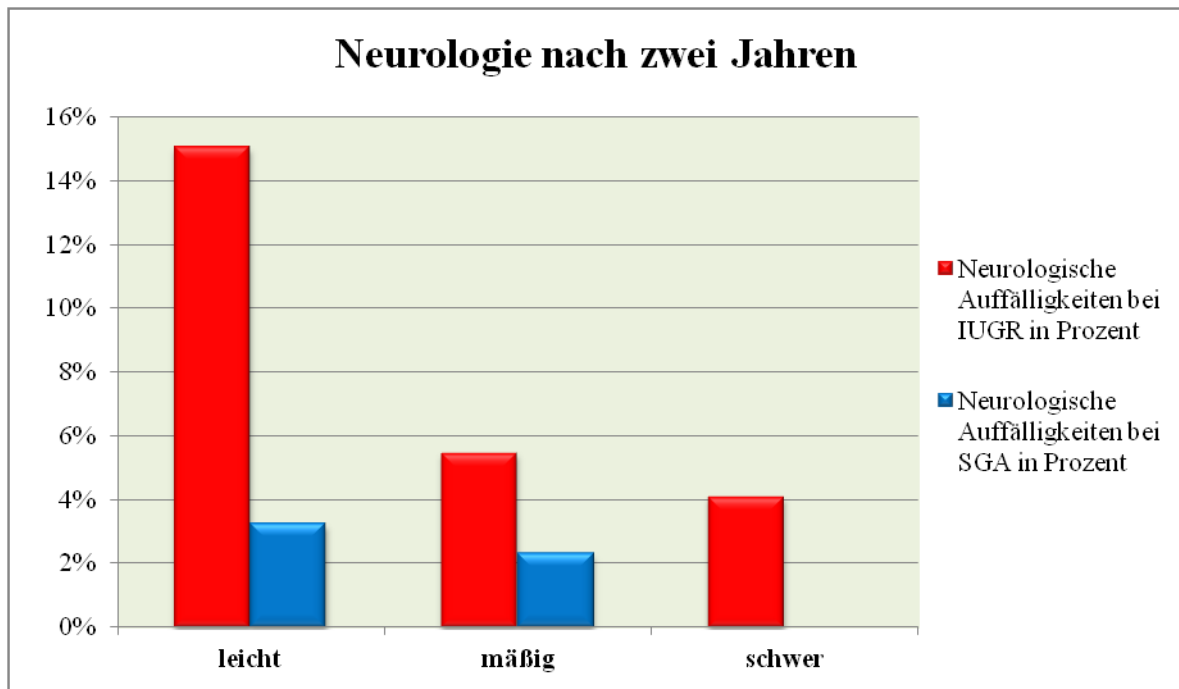


Abbildung 16: Neurologie von IUGR und SGA nach zwei Jahren

Das Zwei – Jahres - Outcome wird in einer Übersicht in Abbildung 14 und 15 dargestellt. Daraus wird zum einen erneut ersichtlich, dass die Mortalität bei IUGR höher war. Hier ist anzumerken, dass keine weiteren Kinder zwischen der Neonatalperiode und dem zweiten Lebensjahr verstarben. Der prozentuelle Anteil der Kinder, die nach dem zweiten Lebensjahr nicht mehr an der Universitätsklinik Graz untersucht wurden, ist in beiden Gruppe annähernd gleich; bei IUGR sind dies 26% und bei SGA 27%. Hingegen wurden in der IUGR-Gruppe mehr Kinder in der Entwicklungsambulanz nachkontrolliert. Abbildung 14 zeigt einen Überblick über die prozentuale Verteilung in Bezug auf die Gesamtzahl der IUGR- (n=219) und SGA-Kinder (n=299). In Abbildung 15 und 16 sind die nicht untersuchten Kinder und die verstorbenen Kinder ausgeschlossen. Abbildung 15 und Tabelle 4 zeigen, dass nach zwei Jahren die SGA-Kinder in 94% und die IUGR-Kinder in 75% der Fälle unauffällig waren. Umgekehrt waren 6% der SGA-Kinder und 25% der IUGR-Kinder nach zwei Jahren neurologisch auffällig. In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass insgesamt 36 von 146 IUGR-Kindern und 12 von 215 SGA-Kindern neurologisch auffällig waren.

Aus Tabelle 4 und Abbildung 16 geht hervor, dass IUGR-Kinder in allen untersuchten neurologischen Parametern auffälliger waren als SGA-Kinder. Einen signifikanten Unterschied gibt es bei den Parametern „auffällig-gesamt“, „leicht auffällig“ und „schwer auffällig“. Kinder mit IUGR waren in 15% leicht, in 6% mäßig und in 4% schwer auffällig. Hingegen waren Kinder mit SGA nur in 3% leicht, in 2% mäßig auffällig und es gab keine schwer auffälligen Kinder. Auch bei den einzelnen Funktionsprüfungen kamen prozentuell mehr Auffälligkeiten bei wachstumsrestringierten Kindern vor. Motorisch (14% IUGR und 4% SGA), sprachlich (15% IUGR und 4% SGA), kognitiv (12% IUGR und 1% SGA), auditiv (0,7% IUGR und 0,5% SGA) und visuell (9% IUGR und 1% SGA) kann man dies beobachten.

3.3.1. Zwei - Jahres - Outcome bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt

SSW (voller)	SGA - auffällig		SGA - unauffällig		IUGR - auffällig		IUGR - unauffällig	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
23	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
24	0	0,0%	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%
25	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,4%
26	1	0,5%	0	0,0%	2	1,4%	1	0,7%
27	0	0,0%	0	0,0%	2	1,4%	2	1,4%
28	0	0,0%	0	0,0%	3	2,1%	3	2,1%
29	0	0,0%	1	0,5%	3	2,1%	4	2,7%
30	0	0,0%	0	0,0%	3	2,1%	1	0,7%
31	0	0,0%	0	0,0%	3	2,1%	4	2,7%
32	0	0,0%	0	0,0%	3	2,1%	2	1,4%
33	1	0,5%	1	0,5%	2	1,4%	8	5,5%
34	1	0,5%	1	0,5%	1	0,7%	15	10,3%
35	0	0,0%	9	4,2%	1	0,7%	15	10,3%
36	0	0,0%	29	13,5%	4	2,7%	16	11,0%
37	3	1,4%	51	23,7%	4	2,7%	13	8,9%
38	3	1,4%	62	28,8%	2	1,4%	14	9,6%
39	2	0,9%	33	15,3%	1	0,7%	8	5,5%
40	1	0,5%	15	7,0%	1	0,7%	2	1,4%
41	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%

Tabelle 5: Neurologisches Outcome von IUGR und SGA bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt (SGA: n=215, IUGR: n=146)

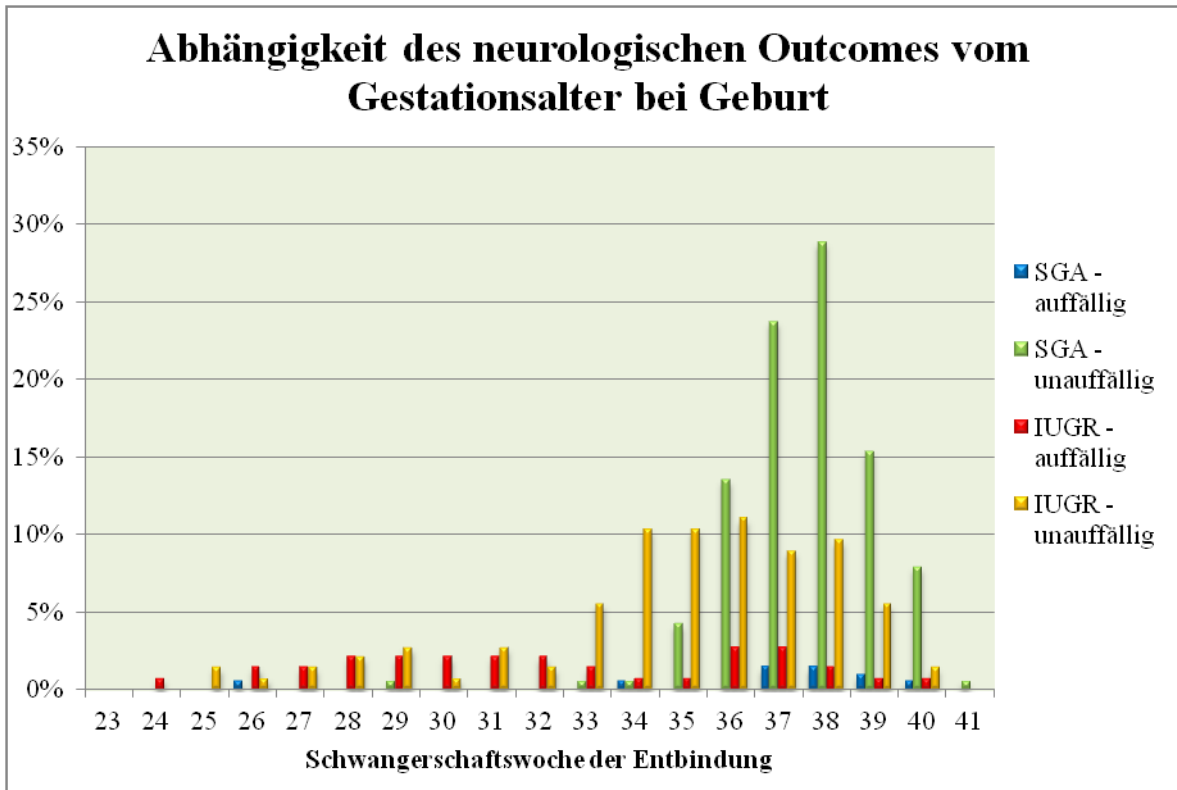


Abbildung 17: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei Geburt (SGA: n=215, IUGR: n=146)

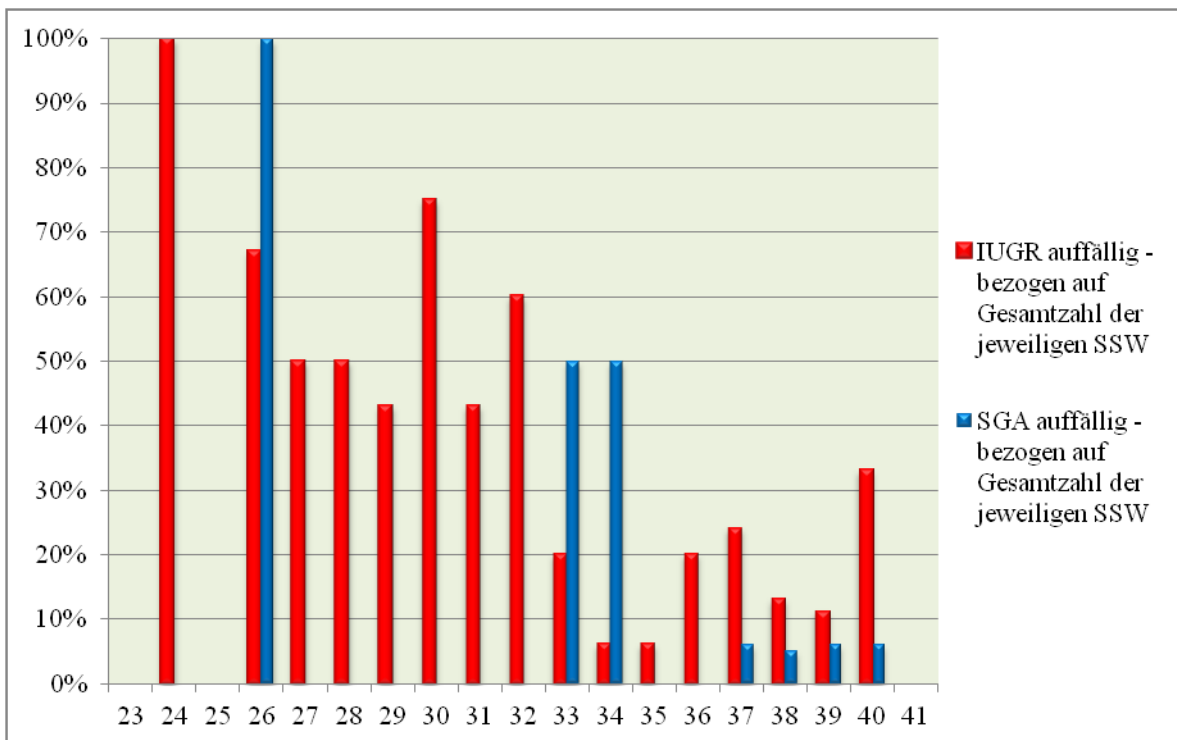


Abbildung 18: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei der Geburt- bezogen auf die Gesamtzahl der Geburten pro SSW

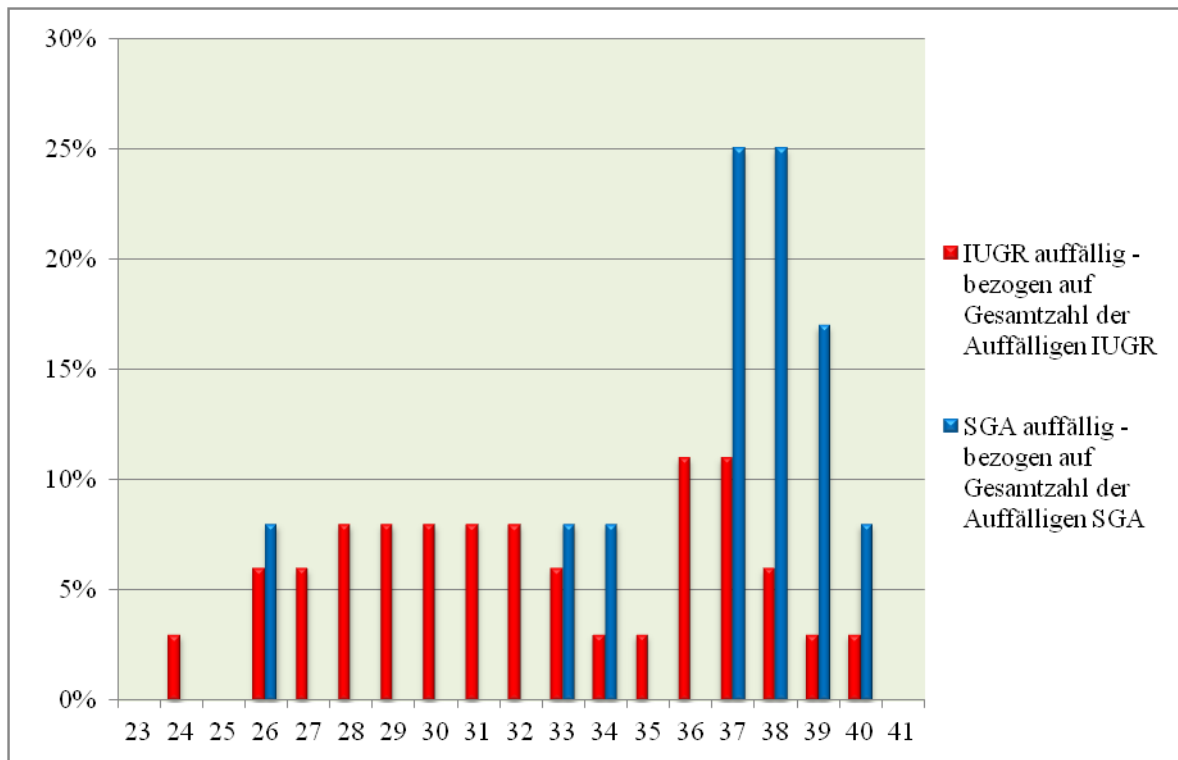


Abbildung 19: Abhängigkeit des neurologischen Outcomes vom Gestationsalter bei der Geburt- jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der auffälligen Kinder der entsprechenden Gruppe

Das neurologische Zwei – Jahres - Outcome wird hier in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei der Geburt betrachtet. Tabelle 5 und Abbildung 17 zeigen die Ergebnisse in einer Übersicht und beziehen sich auf die Gesamtzahl von SGA (n=215) und IUGR (n=146). Die Berechnungen in Abbildung 18 beziehen sich auf die Gesamtzahl der Geburten pro Schwangerschaftswoche und die Berechnungen der Abbildung 19 auf die Gesamtzahl der Auffälligen oder Unauffälligen in der jeweiligen Gruppe. In Abbildung 18 und 19 sind jeweils nur die neurologisch auffälligen Kinder aufgeführt.

Anhand von Tabelle 5 und den Abbildungen 17 bis 19 ist zu sehen, dass die Kinder mit Diagnose „SGA“ überwiegend zwischen der 35. SSW und 40. SSW geboren wurden. Die Geburten in der Gruppe der SGA fanden zu 99% zwischen der 32. und 41. SSW statt. Dabei waren nur 5% nach zwei Jahren neurologisch auffällig. Es lässt sich anhand des Gestationsalters bei Geburt keine Aussage bezüglich neurologischer Auffälligkeit nach zwei Jahren ableiten.

In der Gruppe der IUGR überwogen die Auffälligkeiten bis zur 32. SSW und geringfügig mehr unauffällige Kinder wurden bei Geburt zwischen der 32. SSW und 41. SSW beobachtet. Abbildung 19 zeigt, dass 50% der neurologisch auffälligen Kinder vor der 32. SSW geboren wurden. 80% der unauffälligen IUGR-Kinder wurden nach der 33. SSW entbunden.

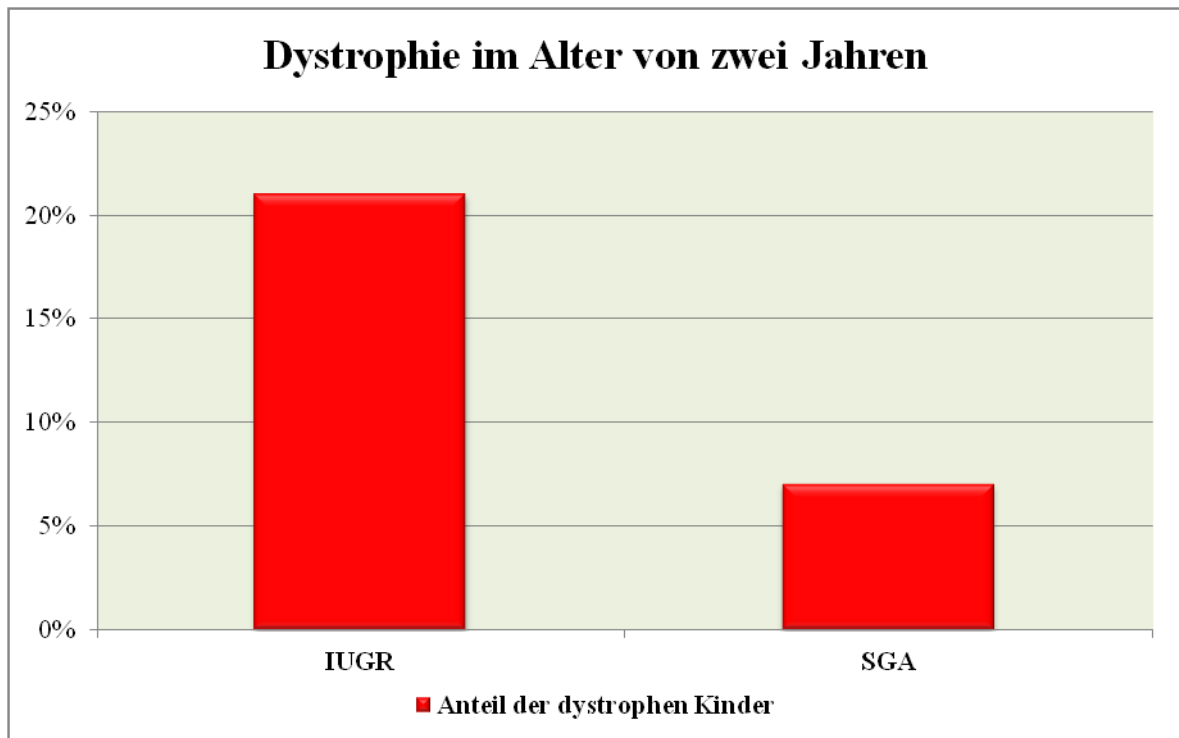


Abbildung 20: Dystrophie der Kinder im Alter von zwei Jahren

Abbildung 20 zeigt anschaulich, dass Kinder mit IUGR einem deutlichen Risiko für langfristige Wachstumsprobleme unterliegen. Eine Dystrophie kam bei IUGR in 21% vor und bei SGA nur in 7% der Fälle, was einen signifikanten Unterschied darstellt.

3.3.2. Zerebralpareesen

Drei Kinder erlitten eine Zerebralparese, sie sind alle drei als IUGR einzustufen. Es hat sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergeben. Ein Kind hat eine Hemiparese und zwei Kinder haben eine spastische Diplegie, sie sind alle drei männlichen Geschlechts.

- Kind 1 mit der links-rechts betonten spastischen Diplegie ist motorisch schwer, sprachlich mäßig und leicht im Visus eingeschränkt. In der Neonatalperiode waren keine großen Auffälligkeiten feststellbar. Pränatal wurde das Kind schon als IUGR eingestuft. Es wurde ein pathologischer Doppler, ein Oligohydramnion, eine mütterliche APC-Resistenz und ein auffälliges CTG sowie eine plazentabedingte (laut Pathologie) IUGR festgestellt. In der 30. SSW wurde das Kind mit einem Geburtsgewicht von 930 g und einem Plazentagewicht von 190 g mittels Sectio caesarea entbunden.
- Kind 2 mit der spastischen Diplegie ist motorisch mäßig auffällig. In der Neonatalperiode waren keine großen Auffälligkeiten feststellbar. Pränatal wurde das Kind als SGA eingestuft, obwohl ein pathologischer Doppler vorlag. Die Entbindung erfolgte in der 38. SSW spontan mit einem Geburtsgewicht von 2300 g und einem Plazentagewicht von 400 g. Es liegt keine Plazentabefundung der Pathologie vor.
- Kind 3 mit der Hemiparese links ist motorisch schwer und sprachlich mäßig auffällig. Dieses Kind hat Epilepsie, und es wurde eine Gyrierungsstörung festgestellt. In der Neonatalperiode waren keine besonderen Auffälligkeiten feststellbar. Pränatal wurde das Kind schon als IUGR eingestuft. Es wurde ein pathologischer Doppler, ein Oligohydramnion und ein auffälliges CTG sowie eine plazentabedingte (laut Pathologie) IUGR festgestellt. In der 39. SSW wurde das Kind mit einem Geburtsgewicht von 2300 g und einem Plazentagewicht von 360 g mittels Sectio caesarea entbunden.

3.4. Idiopathische versus nicht-idiopathische IUGR

Die Differenzierung zwischen idiopathischer und nicht-idiopathischer IUGR basiert darauf, dass nicht-idiopathische IUGR die Co-Morbiditäten Präeklampsie, Diabetes mellitus, HELLP oder Hypertonie aufweisen.

	IUGR idiopathisch		IUGR nicht-idiopathisch		p-value	Odds Ratio	95% CI
Anzahl	109	49,80%	110	50,20%			
verstorben	11	10%	6	5%	ns		
anteptartal/ IUFT	10	9%	3	3%	0,0497	3,603	0,963-13,48
subpartal	0	0%	1	1%	ns		
postpartal	1	1%	2	2%	ns		
n (ohne Verstorbene un	67		79				
Ze rebralpareesen	3	4,00%	0	0,00%	ns		
Hemiparese	1	1,30%	0	0,00%			
Diplegie	2	2,70%	0	0,00%			
Tetraplegie	0	0,00%	0	0,00%			
2 Jahres-Neurologie							
keine Untersuchungen	31(n=109)	28,40%	25 (n=110)	22,70%			
unauffällig -gesamt	50	66,70%	60	75,90%			
unauffällig	24	32,00%	31	39,20%			
unauffällig - keine Entw.ur	26	34,70%	29	36,70%			
auffällig - gesamt	17	22,70%	19	24,10%	ns		
leicht	10	13,30%	12	15,20%	ns		
mäßig	2	2,70%	6	7,60%	ns		
schwer	5	6,70%	1	1,30%	ns		
motorisch auffällig	10	13,30%	11	13,90%	ns		
sprachlich auffällig	9	12,00%	13	16,50%	ns		
kognitiv auffällig	6	8,00%	11	13,90%	ns		
Gehör auffällig	1	1,30%	0	0,00%	ns		
Visus auffällig	6	8,00%	7	8,90%	ns		
2 Jahres-Outcome							
dystroph	18	24,00%	13	16,50%	ns		

Tabelle 6: Idiopathische und nicht-idiopathische IUGR im Vergleich – Teil 1

Neonatalperiode					ns		
Mekoniumtransportstörung	12	11%	14	13%	ns		
OP wegen Mekoniumtrans	5	5%	2	2%	ns		
Asphyxie	1	1%	1	1%	ns		
Krampanfälle neonatal	2	2%	3	3%	ns		
PVL I	3	3%	1	1%	ns		
PVL II-III	1	1%	1	1%	ns		
IVH I-II	0	0%	2	2%	ns		
IVH III-IV	0	0%	2	2%	ns		
Entbindungsmodus							
sectio	68	62%	93	85%	0,0002	3,298	1,728-6,295
spontan	41	38%	17	15%			
Schwangerschaft							
Doppler auffällig	69	63%	78	71%	ns		
Doppler unauffällig	20	18%	26	24%			
Durchschnittliche SSW, in der IUGR aufgetreten ist (Mittelwert):	33		33		ns		
Durchschnittliche vollendete SSW der Entbindung (Mittelwert):	35		34		ns		

Tabelle 7: Idiopathische und nicht-idiopathische IUGR im Vergleich – Teil 2

Bei Vergleich dieser beiden IUGR-Gruppen fällt auf, dass die Verteilung auf beide Gruppen nahezu ausgeglichen ist und sich die Gruppen nicht in vielen Parametern wesentlich unterscheiden. Der Doppler war bei der idiopathischen IUGR in 63% auffällig und bei der nicht-idiopathischen IUGR in 71%. In der Neonatalperiode fällt auf, dass bei der idiopathischen IUGR keine intraventrikulären Hämorrhagien vorkamen, bei der nicht-idiopathischen IUGR aber in 2% eine IVH I-II und in 2% eine IVH III-IV. Eine PVL I kam bei der idiopathischen in 3% der Fälle vor und eine PVL II-III in 1%. Bei der nicht-idiopathischen kam diese in jeweils 1% der Fälle vor.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nur in zwei Parametern signifikant: Zum Einen ist dies der Entbindungsmodus und zum Anderen die antepartale Mortalität (IUFT). Eine Sectio wurde bei 62% der idiopathischen und bei 85% der nicht-idiopathischen durchgeführt. Spontan wurden 38% der idiopathischen und 24% der nicht-idiopathischen IUGR entbunden.

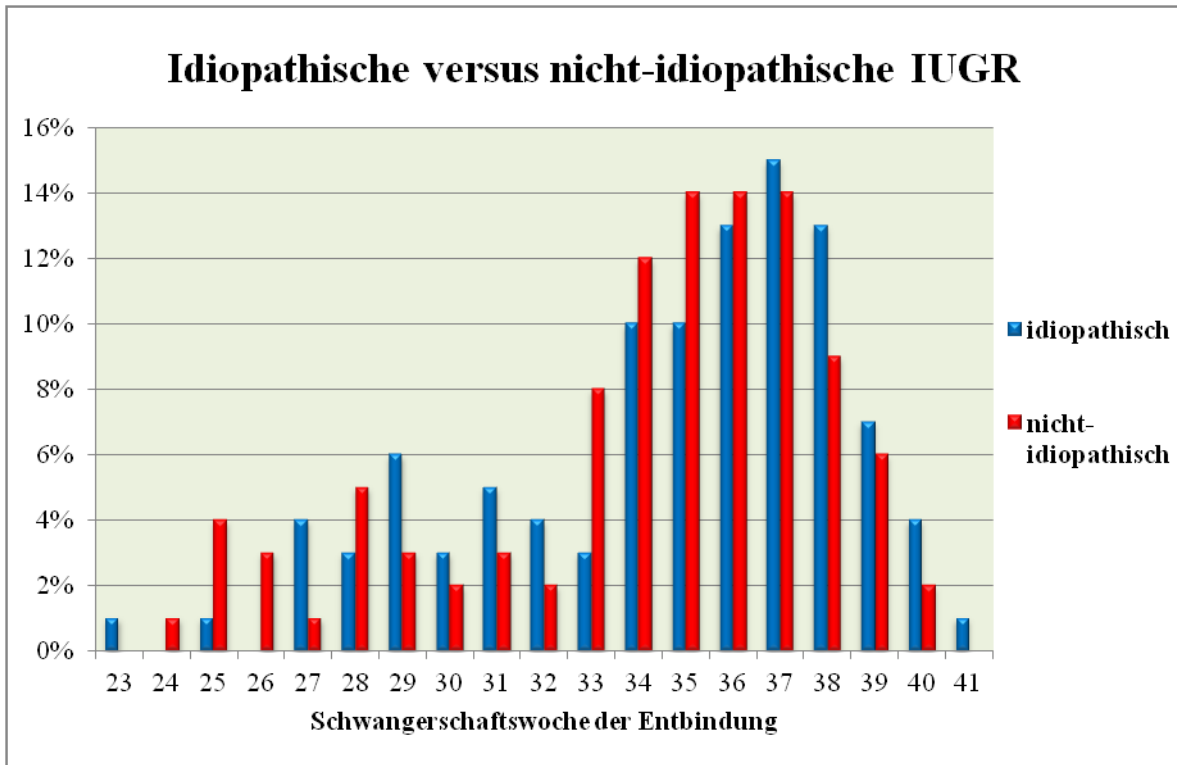


Abbildung 21: Gesamtzahl der idiopathischen und nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich, dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung zugeordnet

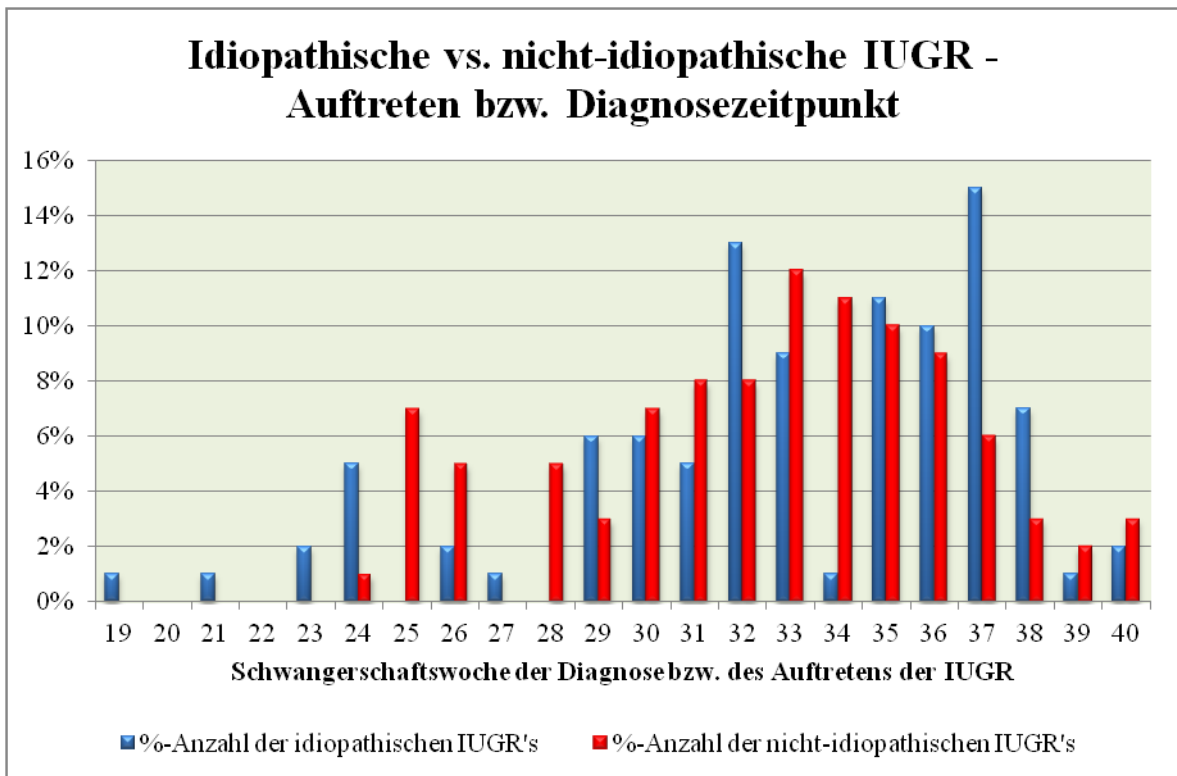


Abbildung 22: Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Diagnose der idiopathischen und der nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich

Bei Vergleich der idiopathischen und der nicht-idiopathischen IUGR lässt sich kein wesentlicher Unterschied beim Auftreten bzw. beim Diagnosezeitpunkt oder bei der Schwangerschaftswoche der Entbindung erkennen. Aus Abbildung 22 ist zu erkennen, dass es wenige Fälle von idiopathischen IUGR gab, die in der 19. SSW, 21. SSW und 23. SSW auftraten bzw. diagnostiziert wurden, jedoch die nicht-idiopathischen IUGR's erst ab der 24. SSW aufgetreten sind bzw. diagnostiziert wurden. Der Mittelwert beträgt bei beiden Gruppen die 33. SSW. Wie zuvor erwähnt, hat diese Berechnung keine starke Aussagekraft.

Die durchschnittliche Schwangerschaftswoche der Entbindungen ist bei der idiopathischen IUGR die 35. SSW und bei der nicht-idiopathischen IUGR die 34. SSW (Abb. 21).

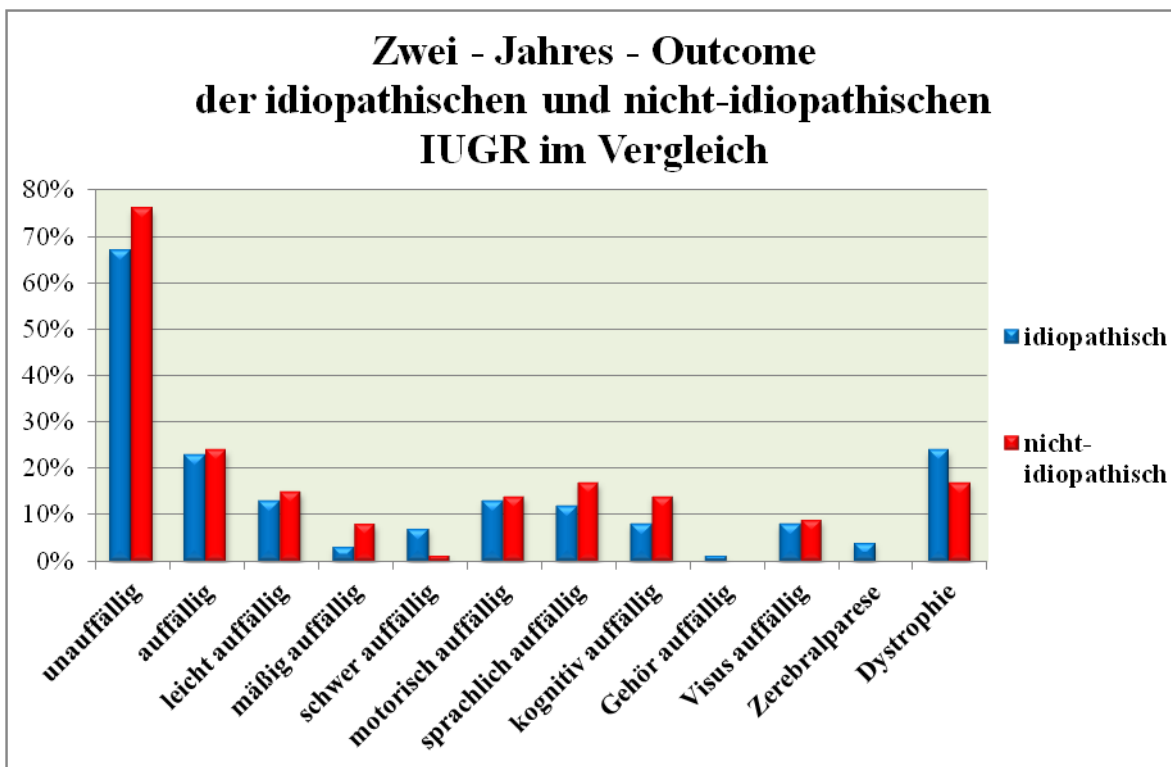


Abbildung 23: Zwei - Jahres - Outcome der idiopathischen und der nicht-idiopathischen IUGR im Vergleich

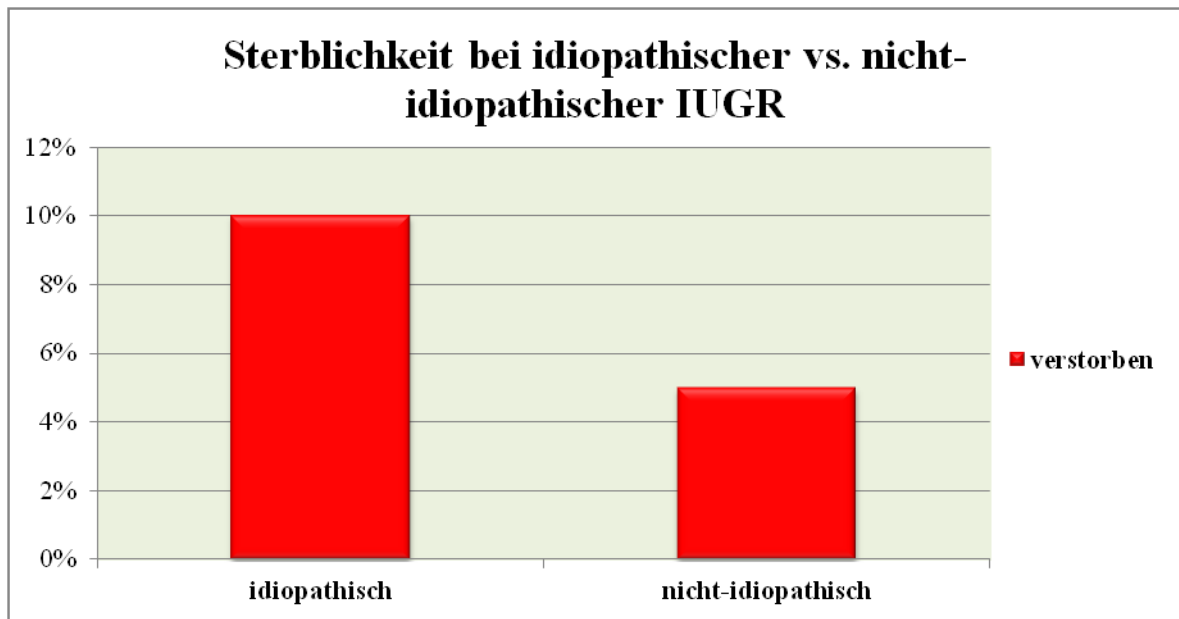


Abbildung 24: Anteil verstorbenen Kinder der idiopathischen (n=109) und nicht-idiopathischen (n=110) IUGR-Kinder

Wie aus Abbildung 23 und Tabelle 6 ersichtlich ist, weichen die Ergebnisse des Zwei-Jahres - Outcomes der beiden Gruppen gering voneinander ab, es ist aber kein signifikanter Unterschied vorhanden. Zerebralpareesen kamen nur bei der idiopathischen IUGR vor (5%) und schwere neurologische Auffälligkeiten gab es bei 7% der idiopathischen IUGR, hingegen nur bei 1% bei nicht-idiopathischen IUGR. Bei der Gruppe der idiopathischen IUGR kamen weniger leichte (13,3% idiopathisch und 15,2% nicht-idiopathisch) sowie weniger mäßige (2,7% idiopathisch und 7,6% nicht-idiopathisch) neurologische Auffälligkeiten vor. Die Mortalität war bei der Gruppe der idiopathischen IUGR auch höher (Abb. 24). Dieses waren 10% im Verhältnis zu 5% bei nicht-idiopathischen IUGR. Ebenso hatten die nicht-idiopathischen IUGR-Kinder in 76% eine unauffällige Neurologie, die idiopathischen nur in 67%.

Bei der Gruppe der idiopathischen IUGR dominierte auch die Dystrophie. Es waren 24% im Alter von zwei Jahren dystroph und bei der nicht-idiopathischen IUGR 16,5%.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte retrospektiv das Outcome von Kindern mit IUGR und SGA, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Zeitraum von 2003 bis 2009 geboren wurden. Dabei wurden Auffälligkeiten während der Schwangerschaft, die Perinatalperiode sowie die neurologische Entwicklung und das Wachstum der Kinder nach zwei Jahren betrachtet.

4.1. Reflexion von Inhalt und Methodik

Die Abgrenzung der IUGR von SGA basierte in dieser Studie auf dem Vorliegen pathologischer Dopplermessungen, der Berechnung der Cerebro-Plazentaren Dopplerratio (CPR), der Beurteilung der Plazentabefunde und dem Auftreten eines Oligohydramnions. Sie hat ihre Grundlage in den Untersuchungen von Figueras et al. (2011)(38). Entgegen den Untersuchungen von Gardosi und Francis (2009)(39), die besagen, dass die Unterscheidung zwischen pathologisch und physiologisch kleinen Kindern verbessert würde, wenn man ein individuell angepasstes Wachstumspotential anstatt eines Standards des Geburtsgewichts der Population als Grundlage nähme, wurde für diese Studie ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile festgelegt, wie dies auch in der Arbeit von Maulik (2006)(40) und Baschat et al. (2001)(19) beschrieben ist. Durch diese Vorgehensweise konnte ein Patientenkollektiv ausgewählt werden, das einen hohen Prozentsatz aller IUGR beinhaltet. Desweiteren zeigt auch Abbildung 7, dass das Geburtsgewicht der IUGR zu einem Großteil sogar um die dritte Perzentile oder unter dieser liegt.

Schon durch das retrospektive Design unterliegt die Arbeit gewissen Störgrößen. Zur Beurteilung des Zwei – Jahres - Outcomes mussten in beiden Gruppen mehr als 25% der Patienten ausgeschlossen werden, da für diese keine Untersuchungen dokumentiert waren und sich somit eine relativ hohe Drop-out-Rate ergibt.

4.2. Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Es werden die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse diskutiert. Es soll allerdings nicht außer Betracht gelassen werden, dass bei der Gruppe der IUGR drei Zerebralpareesen vorgekommen sind, jedoch keine in der Gruppe der SGA, obwohl sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ergeben hat.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so wird deutlich, dass in der Gruppe der konstitutionell zu kleinen SGA-Kinder fast doppelt so viele weibliche (65%) wie männliche (35%) Kinder sind. Dieses entspricht dem allgemeinen Größenverhältnis von Jungen und Mädchen. . Allerdings ist auch anzumerken, dass durch die in dieser Arbeit verwendeten geschlechtsabhängigen Perzentilen der Geschlechtsunterschied keine wesentliche Rolle spielen dürfte. Hingegen ist das Verhältnis in der IUGR-Gruppe fast ausgeglichen (51% männlich vs. 50% weiblich). Das allgemeine Größenverhältnis von Jungen und Mädchen bei der Gruppe der IUGR wirkt sich demnach nicht mehr statistisch aus.

Bei der Mortalitätsrate fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe der IUGR versterben 8% der Kinder gegenüber 1% in der SGA-Gruppe (OR 8,1). Diese Zahlen sowie die zuvor betrachteten Ergebnisse bestätigen auch die zu Beginn der Arbeit aufgestellte Hypothese, dass mit der IUGR eine erhöhte Mortalität verbunden ist und unterstützen die Aussage von A. Baschat (2011)(13), dass bei IUGR eine fünf- bis zehnfach erhöhte Rate an Totgeburten, Todesfällen, neurologischen Defiziten und Zerebralpareesen auftritt.

Das neurologische Zwei – Jahres - Outcome der Kinder mit IUGR unterscheidet sich in den meisten erhobenen Parametern signifikant von dem der SGA-Kinder. Die Kinder sind motorisch, kognitiv und sprachlich häufiger auffällig und auch der Schweregrad der neurologischen Auffälligkeit ist deutlich höher in der IUGR-Gruppe. Diese Beobachtungen verdeutlichen die Relevanz, Feten mit IUGR von SGA-Feten zu differenzieren. Spätprobleme (wie zum Beispiel Lernschwächen oder Teilleistungsschwächen) sind bei

diesen neurologischen Untersuchungen nicht berücksichtigt worden, da diese erst bei älteren Kindern geprüft werden. Derartige neurologische Spätprobleme könnten die Ergebnisse zum neurologischen Langzeit-Outcome verschieben.

Die Beobachtungen von Resnik (2002) (4) und Baschat (2011) (13), dass die neurologische Entwicklung der IUGR-Kinder umso schlechter ist, je niedriger das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt ist, kann mit dieser Arbeit bestätigt werden. Aus der Studie geht hervor, dass die Kinder, welche von der 24. SSW bis 32. SSW geboren wurden, häufig eine deutlich auffälligere Entwicklung zeigten als Kinder, die nach der 33. SSW geboren wurden. Jedoch ist die Anzahl der Geburten pro SSW so verteilt, dass es in gewissen Schwangerschaftswochen nur sehr wenige Geburten gibt, sodass keine starke statistische Aussagekraft besteht. Es werden über 60% der Kinder mit IUGR und über 90% der SGA-Kinder zwischen der 35. SSW und 41. SSW entbunden. Der Vergleich mit der SGA-Gruppe ist in den früheren Schwangerschaftswochen kaum möglich, da dort nur vereinzelt Entbindungen vorgekommen sind. Es kann auch bestätigt werden, dass die Mortalität in früheren Schwangerschaftswochen höher ist, da basierend auf dieser Studie mehr als 50% der IUGR-Kinder sterben, die vor Ende der vollendeten 30. SSW entbunden wurden.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass sich die IUGR-Kinder im Langzeitoutcome nicht nur neurologisch von den SGA-Kindern unterscheiden, sondern auch im weiteren Wachstumsverlauf signifikante Unterschiede zeigen. In der Gruppe der IUGR sind 21% der Kinder dystroph und nur 7% in der SGA-Gruppe. Ebenso kommen in der IUGR-Gruppe während der Neonatalperiode deutlich mehr Mekoniumtransportstörungen vor als in der SGA-Gruppe und Operationen aufgrund dieser Komplikation gibt es ausschließlich in der IUGR-Gruppe. Störungen in diesem Bereich werden von Grisaru-Granovski et al. (2011) (41) festgestellt, die unter anderem ein erhöhtes Risiko für eine nekrotisierende Enterocolitis bei wachstumsrestringierten Kindern beschreiben.

Der Anteil der Entbindungen mittels Sectio caesarea beträgt bei IUGR-Entbindungen 74% und bei SGA-Entbindungen 35%. Dies hat mehrere Gründe: Einerseits wird intrauterin kompromittierten Kindern, die häufig frühzeitig entbunden werden müssen, nur selten eine

Spontangeburt zugemutet, da es unter Wehentätigkeit häufig zur weiteren Verschlechterung der kindlichen Versorgung kommt. Desweiteren bestehen in dieser Gruppe auch mehr maternale Co-Morbiditäten (HELLP-Syndrom, Diabetes mellitus, Präeklampsie, Hypertonie, pathologisches CTG, Adipositas), die eine elektive Sectio notwendig machen.

Die Unterscheidung zwischen einer idiopathischen und nicht-idiopathischen IUGR basiert auf der Arbeit von Mari und Hanif (2008) (29). Die bei der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse zeigen, dass sich diese beiden Gruppen nur in der Anzahl der Schnittenbindungen (nicht-idiopathische 85% vs. 62% idiopathische IUGR) und in den antepartal verstorbenen Feten (3% nicht-idiopathisch vs. 9% idiopathisch) unterscheiden. Trotzdem scheint eine Differenzierung dieser Gruppen vor allem für Forschungsfragen relevant, da die auslösenden Ursachen für eine idiopathische IUGR noch weitgehend unklar sind.

Nach der Arbeit von Baschat (2011)(13) und Bilardo et al. (2004) (37) sind IUGR-Kinder, die vor der 34. SSW geboren wurden, als „early(-onset)-IUGR“ zu bezeichnen und haben ein deutlich schlechteres Outcome. Diese Beobachtungen können mit dieser Arbeit nicht unterstützt werden, da die Feststellung des Zeitpunkts des Auftretens der IUGR und dementsprechend auch das neurologische Outcome retrospektiv nur eingeschränkt zu beurteilen sind aufgrund fehlender Dokumentation. Die Patientinnen sind nicht wöchentlich zu den Kontrollen erschienen oder aber die untersuchenden Ärzte haben keine Dopplermessung durchgeführt. Die Untersuchung des Gestationsalters bei Auftreten der IUGR sowie die Untersuchung der Risikofaktoren für eine IUGR wären für eine prospektive Studie gut geeignet.

Ebenso kann durch diese Studie keine Aussage darüber getroffen werden, mittels welcher Methode der bestmögliche Entbindungszeitpunkt bestimmt werden kann bzw. mittels welcher Untersuchungsart IUGR-Schwangerschaften beobachtet werden sollten. Mit dieser Fragestellung hatte sich bereits die GRIT-Studie beschäftigt(42) und die derzeit in Abschluss befindliche TRUFFLE - Studie (Trial of umbilical and fetal flow in Europe)(43)

behandelt dieses Thema. In der GRIT-Studie wurden Schwangerschaften mit Diagnose IUGR im Zeitraum von 1993 bis 2001 in 13 verschiedenen europäischen Ländern darauf untersucht, ob eine sofortige oder verzögerte Entbindung eine Auswirkung auf das Langzeitoutcome (zwei Jahre oder älter) der Kinder hat.(44) Das Ergebnis der Studie lautete, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen sofortiger Entbindung und einer Entbindung zu einem späteren Zeitpunkt gebe.(42)

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in der IUGR-Gruppe deutlich häufiger ein Oligohydramnion, ein HELLP-Syndrom, ein Diabetes mellitus, eine Präeklampsie, eine Hypertonie, ein pathologisches CTG oder eine Adipositas vorkommen. Diese Feststellung sollte die untersuchenden Geburtshelfer dazu veranlassen, beim Auftreten dieser Co-Morbiditäten die Schwangerschaft sorgfältig zu überwachen, um eine IUGR frühzeitig diagnostizieren zu können. Nach der Arbeit von Maulik et al. (2010)(12) wird die Flussmessung der A. umbilicalis in Hochrisikoschwangerschaften mit IUGR und Präeklampsie empfohlen. Ebenso sollte bei jedem SGA-Fetus überprüft werden, ob nicht in Wirklichkeit eine IUGR besteht, da 42% des Gesamtkollektivs (518 Patienten) der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 10 Perzentile und 1,5% aller Einlingsschwangerschaften an unserer Institution in dem Untersuchungszeitraum dieser Studie IUGR-Schwangerschaften waren. Dieser Aspekt ist besonders zu betonen, da von den 219 IUGR-Fällen 12% als SGA verkannt wurden bzw. über 30% der IUGR-Fälle nicht als diese erkannt wurden.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass Kinder mit einer plazentabedingten intrauterinen Wachstumsrestriktion ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende prä-, peri- und postnatale Probleme aufweisen und mittels sorgfältiger Evaluierung schon vorgeburtlich von konstitutionell kleinen Kindern unterscheidbar sind.

5. Literaturverzeichnis

1. **Lubchenco, L.O., Hansman, C. und Boyd, E.** Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963, 32.
2. **Ergaz, Z., Ornoy, A. und Avgil, M.** Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*. 2005, 20 (3).
3. **Miller, J., Turan, S. und Baschat, A. A.** Fetal Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*. 2008, 32.
4. **Resnik, R.** Intrauterine Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2002, Bd. 99, 3.
5. **Pardi, G., Marconi, A. und Cetin, I.** Placental-fetal Interrelationship in IUGR Fetuses—A Review. *Placenta*. 2002, 23.
6. **Weyerstahl, T. und Stauber, M.** *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2007. S. 18, 464.
7. **Merz, E.** Fetaler Kreislauf. *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1997.
8. **Baschat, A. A.** Ductus Venosus Doppler for Fetal Surveillance in High-risk Pregnancies. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010, 53 (4).
9. **Weyerstahl, T. und Stauber, M.** *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2007. S. 663.
10. **Roberts, D. und Post, M.** The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Clinical Pathology*. 2008, 61.
11. **Kaplan, C.** Gross pathology of the placenta: weight, shape, size, colour. *Journal of Clinical Pathology*. 2008, 61.
12. **Maulik, D., Mundy, D. und Heitmann, E.** Evidence-based Approach to Umbilical Artery Doppler Fetal Surveillance in High-risk Pregnancies: An Update. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010, 53(4).

13. **Baschat, A. A.** Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 37.
14. **Bhide, A.** Opinion: Fetal growth restriction and developmental delay: current understanding and future possibilities. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 38.
15. **Chudleigh, T. und Thilaganathan, B.** *Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe*. München : Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 2007.
16. **Turan, O., et al.** Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 38.
17. **Weyerstahl, T. und Stauber, M.** *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2007. S. 529.
18. **Romero, R., Kalache, K. und Kadar, N.** Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002.
19. **Baschat, A, Gembruch, U und Harman, C.** The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001, 18.
20. **Figueras, F. und Gardosi, J.** Intrauterine growth restriction: new concept in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011.
21. **Kerbl, R., et al.** *Checkliste Pädiatrie*. Stuttgart : Georg Thieme, 2007. S. 262.
22. **Perlman, JM.** White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Human Development*. 1998, 53.
23. **de Vries, L., Eken, P. und Dubowitz, L.** The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural Brain Research*. 1992, 49.

24. **Papile, L., et al.** Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1,500gm. *The Journal of Pediatrics*. 1978, 92.
25. **Weyerstahl, T. und Stauber, M.** *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2007. S. 523-529.
26. **Dawes, G., Redman, C. und Moulden, M.** Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstetrics and Gynecology*. 1992, 80.
27. **Schneider, K. et al.** Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. [Online] 18. November 2007. [Zitat vom: 9. Januar 2012.] <http://www.dggg.de>.
28. **Street, P., et al.** Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991, 165 (3).
29. **Mari, G. und Hanif, F.** Fetal Doppler: Umbilical Artery, Middle Cerebral Artery, and Venous System. *Seminars in Perinatology*. 2008, 32.
30. **Voigt, M., et al.** Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2002, 62.
31. **Faye-Petersen, O.** The placenta in preterm birth. *Journal of Clinical Pathology*. 2008, 61.
32. **Baschat, A.A. und Gembruch, U.** The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003, 21, S. 124-127.
33. **Touwen, B.C. L.** *Neurological Development in Infancy*. London, UK : William Heinemann Medical Books Ltd., 1976.
34. **Palisano, R. et al.** Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1997, 39, S. 214- 223.
35. **Kaufman, A., et al.** Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for pediatric neuroclinicians. *Journal of Child Neurology*. 1987, 2.
36. **Marlow, N. et al.** Neurologic Developmental at Six years of Age after Extremely Preterm Birth. *NEJM*. 2005, 352, S. 9-19.

37. **Bilardo, C., et al.** Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004, 23.
38. **Figueras, F., et al.** Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 38.
39. **Gardosi, J. und Francis, A.** Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009, 28.
40. **Maulik, D.** Fetal Growth Compromise: Definitions, Standards, and Classification. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006, 49.
41. **Grisaru-Granovsky, S., et al.** Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011, 205.
42. **Walker, D., et al.** The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011, 204:34.
43. **Lees, C. und Baumgartner, H.** The TRUFFLE study – a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005, 25.
44. **Thornton, J. und al., et.** Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention trial (GRIT): multicentered randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004, 364.



Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction

von Beckerath Anne-Karen, Rotky-Fast Christa, Kollmann Martina, Csapo Bence, Häusler Martin, Lang Uwe and Klaritsch Philipp

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Graz

Introduction:

Pregnancies with growth restriction remain to be a challenge for obstetricians and neonatologists, since they feature higher rates of morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the perinatal and long-term neurodevelopmental outcome of IUGR fetuses compared to constitutionally small (small-for-gestational age, SGA) fetuses.

Materials and methods:

This was a retrospective study on patients with IUGR and SGA at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz based on data from June 2003 until July 2009. The Group assignment was based on birth weight, Doppler ultrasound, biophysical profile and placental morphology. The outcome parameters were perinatal complications such as PVL, IVH, asphyxia or meconium transport abnormalities and neurodevelopmental status (motor and language skills, cognitive functions, auditory and visual perception) as well as the nutritional status at the age of two-years.

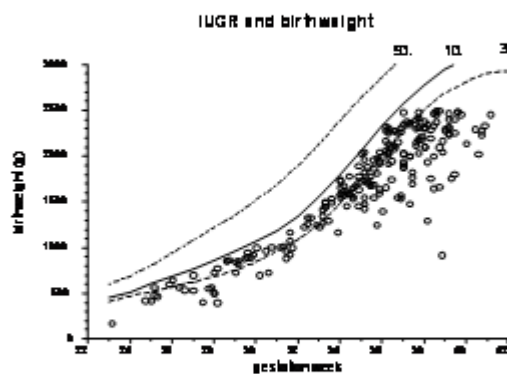


Figure 1: Birth weight of IUGR-babies – according to the gestational week

Results:

The initial cohort consisted of 565 patients (219 IUGR and 299 SGA) of whom 47 were excluded from the study due to major congenital malformations, twin pregnancies or incomplete data. Another 157 patients were excluded from the evaluation of the two-year outcome due to missing data.

A comparison of the two groups revealed that fetuses with IUGR were delivered earlier (35 vs. 38 weeks' gestation) and had more perinatal complications. IUGR infants further had higher rates of mortality (8% vs.1%), cerebral palsy (2.1% vs. 0%), long-term neurodevelopmental impairment (24.7% vs. 5.6%) and dystrophies (21.2% vs. 7.4%).

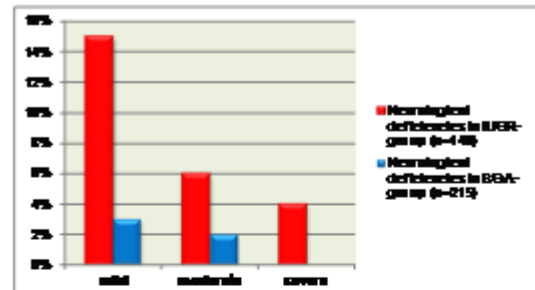


Figure 2: Neurodevelopmental impairment in IUGR and SGA at two years' age

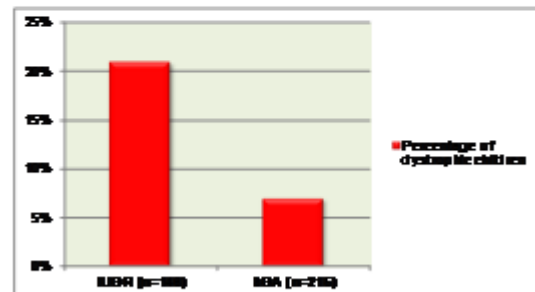


Figure 3: Dystrophy of the children at two years' age

Conclusion:

The present study confirms previous findings emphasizing the importance of prenatal identification of fetuses with IUGR.