

Diplomarbeit

Dopplermessungen der Uterinarterien bei Schwangeren mit Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom bzw. mit präexistenter Hypertonie

*Neuevaluierung der prognostischen Wertigkeit im Hinblick auf die
Entwicklung von Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom in einem
Hochrisikokollektiv*

eingereicht von

Manuela Claudia Woschitz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic

Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Josef Haas

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, Oktober 2013

Unterschrift

Danksagungen

Ich danke Frau Prof. Cervar-Zivkovic und Herrn Prof. Haas für die Betreuung dieser Diplomarbeit und die Ermöglichung der Publikation in einer Fachzeitschrift. Herrn Prof. Haas möchte ich noch für sein offenes Ohr, auch für nicht fachliche Belange, danken.

Meinen Eltern, Daniela und Johann Woschitz, gebührt der größte Dank, da sie mir dieses Studium erst ermöglicht haben. Nicht nur für die finanzielle und moralische Unterstützung während der Studienjahre, sondern auch für eure aufopfernde, unermüdliche Liebe und geduldige Erziehung, eure aufmunternden Worte genauso wie für eure Zurechtweisungen, möchte ich euch aus ganzem Herzen danken.

Gewidmet ist die Arbeit meinen Geschwistern, Simone und Kevin Woschitz. Ihr seid immer hinter mir gestanden, auch wenn mein Vorhaben noch so verrückt erschien. Ihr habt euch für mich eingesetzt und ausnahmslos an mich geglaubt. Ein Leben ohne euch kann nicht mal in meiner Vorstellung bestehen. Danke!

Ich danke Herrn Calin Demian, mit dem wir als Kommilitonen und Freunde gemeinsam durch einige Höhen und viele Tiefen gegangen sind. Du kennst mich deshalb wohl auf eine Art und Weise auf die mich sonst niemand kennt. Am allermeisten danke ich dir für deine Ehrlichkeit und dass du trotz allem da warst, wenn es wirklich darauf ankam.

Mein besonderer Dank ergeht auch an Frau Laura Merkac und Frau Julia Pitschek für ihre andauernde Freundschaft, meine Großeltern, Maria und Johann Pichler und meine Tante, Claudia Jonke, für ihre Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei einem besonderen, großherzigen Menschen, der ob seiner Bescheidenheit nicht genannt werden möchte, aufrichtig bedanken. Du hast an mich geglaubt, als ich längst den Glauben verloren hatte und mehr in mir gesehen, als ich je sehen werde. Danke, dass ich dich kennenlernen und in meinem Leben wissen darf.

Ich bin vielen weiteren Personen, die meinen Weg gekreuzt haben, zu Dank verpflichtet. JedeR einzelne von euch hat Spuren hinterlassen, mich geprägt und dazu beigetragen, dass ich geworden bin wer ich bin. So sei auch jedeR einzelne von euch aufgefordert diesen Dank persönlich zu nehmen.

„Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken“¹

Dieser Worte bewusst, ein herzliches DANKE an euch alle!

¹ von Goethe, J. W. An Adelheid Amalia Fürstin von Gallitzin. In: Goethes Briefe, Band 2. Hamburger Ausgabe. Verlag Christian Wegner; 1964. S. 255

Zusammenfassung

Einleitung: Mit einer Inzidenz von 5-8 % ist die Präeklampsie für etwa jeden dritten Fall von perinataler Morbidität und weltweit mindestens 50.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich (1-4). Zugrunde liegen soll ihr eine gestörte Trophoblasteninvasion, die in plazentarer Hypoperfusion und diffusem Endothelzellschaden in multiplen Organen der Mutter mündet. Klinisch manifestieren kann sie sich in maternalen und/oder fetalen Symptomen (IUGR) (5-9). Ein Maß für die uteroplazentare Durchblutung sind Dopplerflussmessungen der Uterinarterien. Studien in der Allgemeinbevölkerung zeigten jedoch eine schlechte prognostische Wertigkeit (10-14). Ziel vorliegender Arbeit war die Neuevaluierung der prognostischen Wertigkeit in einem Hochrisikokollektiv, da Vorhersagewerte von der Prävalenz abhängig sind (15) und diese in einem Hochrisikokollektiv höher sein sollte.

Methoden: Die retrospektive Studie vergleicht zwei Hochrisikogruppen, Patientinnen mit Z. n. P/E/H und Patientinnen mit chronischem Hypertonus. Eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen Dopplermessungen im I. und/oder im II. Trimenon durchgeführt wurden.

Ergebnisse: Insgesamt entwickelten 33 % der Studienteilnehmerinnen eine P/E/H. Die beste prognostische Wertigkeit wurde unter Verwendung von bilateralem Notching als pathologisches Untersuchungsergebnis erzielt. Dieses konnte im I. Trimenon eine Sensitivität von 83 %, eine Spezifität von 43 %, einen PPV von 29 % und einen NPV von 90 % erreichen. Für das II. Trimenon wurden eine Sensitivität von 40 %, eine Spezifität von 78 %, ein PPV von 56 % und ein NPV von 65 % errechnet.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse suggerieren, dass die Untersuchungsmethode auch im Hochrisikokollektiv nur einen schlechten prädiktiven Wert aufweisen kann, weshalb eine Kombination von Dopplermessungen der Uterinarterien mit Biomarkern und maternalen Parametern, neu definiert, notwendig und vielversprechender erscheint.

Abstract

Objective: Pre-eclampsia affects 5-8 % of pregnancies and is a major cause of perinatal morbidity and mortality (1-4). Inadequate trophoblastic invasion leading to placental hypoperfusion and diffuse maternal endothelial cell damage appears to underlie the clinical characteristics of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction (5-9). Doppler ultrasound velocimetry of the uterine arteries reflects the utero-placental blood flow and seems to be a good prognostic tool in the prediction of adverse pregnancy outcome. However studies in a low-risk population showed a poor predictive value (10-14). The aim of this study was to evaluate the prognostic role of uterine artery Doppler for pre-eclampsia in high-risk patients. Predictive values depend on the prevalence of new onset of a disease (15) which should be higher in a high-risk population.

Methods: This retrospective study compares uterine artery Doppler in patients with previous history of pre-eclampsia and patients with chronic hypertension, the both with high risk to develop recurrent, superimposed or new onset pre-eclampsia. Doppler measurements of uterine arteries were performed in 1st and/or 2nd trimester.

Results: Pre-eclampsia was diagnosed in 33 % of current high-risk pregnancies. The best performance was provided by bilateral notching, both in 1st and 2nd trimester. In 1st trimester it reached a sensitivity of 83 %, a specificity of 43 %, a PPV of 29 % and a NPV of 90 %. In 2nd trimester the sensitivity was 40 %, the specificity 78 %, PPV 56 % and NPV 65 %.

Conclusion: Our results suggest relative poor predictive value of uterine artery Doppler in a high-risk population, too. A combination of the uterine artery Doppler with biochemical markers and maternal parameters seems to be essential.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen.....	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrundwissen.....	5
1.1.1 Blutdruckverhalten während der Schwangerschaft.....	5
1.1.2 Hypertonie.....	5
1.1.3 Präexistente/Chronische Hypertonie.....	6
1.1.4 Pfropfpräeklampsie.....	6
1.1.5 Gestationshypertonie.....	7
1.1.6 Präeklampsie.....	7
1.1.7 Eklampsie.....	9
1.1.8 HELLP-Syndrom.....	10
1.1.9 Intrauterine Wachstumsrestriktion.....	11
1.1.10 Ätiopathogenese.....	12
1.1.11 Diagnostik.....	16
1.1.12 Therapie.....	18
Antihypertensive Therapie.....	18
Antikonvulsive Therapie.....	19
Glukokortikoide.....	20
Volumensubstitution.....	20
Diät.....	20
Entbindung.....	20

Prophylaxe	22
1.2 Dopplermessungen der Uterinarterien	23
1.2.1 Anatomische Grundlagen	23
1.2.2 Physikalische Grundlagen	24
1.2.3 Wissenschaftliche Grundlagen	31
1.3 Ziel vorliegender Arbeit	36
2 Methoden und Patientinnen	37
2.1 Patientinnenauswahl	39
2.2 Erhobene Daten	41
Mütterliche Anamnese und Risikofaktoren	41
Mütterliches Outcome	42
Kindliches Outcome	42
2.3 Untersuchungsmethode	43
2.3.1 Untersuchungsgerät	43
2.3.2 Messtechnik.....	44
2.3.3 Statistische Datenanalyse.....	47
2.3.4 Kriterien für die Diagnose einer P/E/H	49
3 Ergebnisse	50
3.1 Gruppenzuteilung	50
3.1.1 Gruppe 1 = Z. n.....	51
3.1.2 Gruppe 2 = C. H.....	51
3.1.3 Merkmale Alter und Blutdruck im Gruppenvergleich.....	52
3.1.4 Untersuchungspopulationen	54
3.2 Tr1 (Untersuchungen im I. Trimenon)	56
3.2.1 Gesamtstudienpopulation	57
3.2.2 Einzelergebnisse Gruppen.....	62
3.3 Tr2 (Untersuchungen II. Trimenon)	71

3.3.1	Gesamtstudienpopulation	71
3.3.2	Einzelergebnisse Gruppen.....	77
3.4	Trimenon 1 und Trimenon 2	87
3.5	Pulsatilitätsindex.....	89
3.5.1	PI in Abhängigkeit eines Notch.....	92
3.5.2	PI in Abhängigkeit von P/E/H.....	94
3.6	Prognostische Wertigkeit für beidseitiges Notching.....	96
3.6.1	Doppleruntersuchungen der Uterinarterien im I. Trimenon	96
3.6.2	Doppleruntersuchungen der Uterinarterien im II. Trimenon	99
3.7	Prognostische Wertigkeit für $PI \geq 2.5$	102
3.7.1	Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon	102
3.7.2	Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon	106
3.8	Prognostische Wertigkeit für $PI \geq 2.5$ und beidseitiges Notching	109
3.8.1	Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon	109
3.8.2	Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon	112
3.9	Prognostische Wertigkeit für beidseitiges Notching und/oder $PI \geq 2.5$...	115
3.9.1	Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon	115
3.9.2	Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon	118
3.10	Mehrlingsschwangerschaften.....	121
4	Diskussion.....	122
4.1	Prävalenz P/E/H.....	122
4.2	Prognostische Wertigkeit.....	122
4.2.1	I. Trimenon.....	124
4.2.2	II. Trimenon.....	126
4.3	Pulsatilitätsindex.....	127
5	Schlussfolgerung.....	130
	Literaturverzeichnis	132

Abbildungsverzeichnis.....	141
Tabellenverzeichnis.....	143

Glossar und Abkürzungen

µl	Mikroliter	IGFBP-1	Insulin-like growth factor binding protein-1
A. / Aa.	Arteria / Arteriae	IUFT	Intrauteriner Fruchttod
Abb.	Abbildung	IUGR	Intrauterine growth restriction
ADAM-12	A disintegrin and metalloproteinase-12	l	Liter
APS	Antiphospholipidsyndrom	m/s	Meter pro Sekunde
AT1-AA	Angiotensin type 1 receptor agonistic autoantibody	mg	Milligramm
bds.	beidseits	ml	Milliliter
bzw.	beziehungsweise	mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
C. H.	Chronischer Hypertonus	MoM	Multiple of the median
CI	Confidence interval	NO	Stickstoffmonoxid
CTG	Cardiotocography	P/E/H	Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom
DD	Differentialdiagnosen	PAPP-A	Pregnancy-associated placental protein A
dex.	dexter; rechts	PIGF	Placental growth factor
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	PP13	Placental protein 13
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
DM	Diabetes Mellitus	ROS	Reactive oxygen species
FPR	Falschpositivrate	RR	Blutdruck (Riva Rocci)
g	Gramm	sEng	Soluble Endoglin
h	Stunden	sFLT-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom	sin.	sinister, links
i. e.	id est (das heißt, das ist)	SLE	Systemischer Lupus erythematodes
IGF-1	Insulin-like growth factor-1	SS	Schwangerschaft

SSW. Schwangerschaftswoche

TGF- β Transforming growth factor- β

TNF- α Tumor necrosis factor α

Tr1, Tr2 erstes Trimenon, zweites Trimenon

TTP Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Uterinadoppler

Dopplermessungen der Uterinarterie beidseits

VEGF Vascular endothelial growth factor

vs. versus

z. B. zum Beispiel

Z. n. Zustand nach

β -hCG β -humanes Choriongonadotropin

***„We should learn the past and research the present
to predict the future.“***

Hippokrates of Kos (zitiert nach (16))

1 Einleitung

Hypertensive Erkrankungen steuern mit bis zu 25 % einen beachtlichen Teil zur perinatalen Mortalität bei und sind eine der häufigsten mütterlichen Todesursachen. Mit einer Inzidenz von 5-8 % nimmt die Präeklampsie einen besonderen Stellenwert ein, da sie für etwa jeden dritten Fall von geburtshilflicher Morbidität und weltweit mindestens 50.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich sein soll (1, 2, 4, 17). Basierend auf dem heutigen Wissensstand, wird angenommen, dass der Präeklampsie eine gestörte Trophoblasteninvasion im ersten Trimenon der Schwangerschaft zugrundeliegt. Obwohl die Ätiologie noch ungeklärt ist, weiß man, dass die zentralen pathologischen Vorgänge die plazentare Hypoperfusion und ein diffuser Endothelzellschaden sind. Klinisch manifestieren kann sie sich in maternalen und/oder fetalen Symptomen (IUGR). Dieser pathophysiologische Hintergrund soll neben P/E/H und der IUGR, auch beim intrauterinen Fruchttod, dem neonatalen Tod, der vorzeitigen Plazentalösung und der Frühgeburt eine Rolle spielen, allesamt Komplikationen mit erheblichen Konsequenzen sowohl für Mutter als auch für Kind (9).

In der Schwangerenvorsorge wurde lange davon ausgegangen, dass die meisten Komplikationen im II. und III. Trimenon auftreten und im I. Trimenon nicht erkannt und vorhergesagt werden können. In den letzten 20 Jahren wird jedoch immer mehr die Meinung vertreten, dass viele der Schwangerschaftskomplikationen bzw. das erhöhte Risiko für diese, schon um die 12. SSW. herum erfasst werden könnten, wie es bei den meisten Aneuploidien bereits der Fall ist (16).

Die unbekannt zugrundeliegende Ätiologie erschwert die Entwicklung von Screeningmethoden und präventiven Maßnahmen. NICE (National Institute of Clinical Excellence in the United Kingdom) empfiehlt schwangere Frauen anhand ihrer Anamnese und der Risikofaktoren zu screenen. Dadurch fallen etwa 60 % aller schwangeren Patientinnen in die Kategorie Hochrisikopatientinnen, jedoch

sind weniger als 30 % wirklich prädisponiert für die Entwicklung einer P/E/H (18, 19).

In den letzten Jahren wurde viel von möglichen neuen biochemischen und biophysikalischen Markern berichtet, die alleine oder in Kombination in der Lage sein sollten, die spätere Entwicklung einer P/E/H oder das erhöhte Risiko dafür, bereits im I. Trimenon vorherzusagen bzw. zu bestätigen (16, 20).

Biochemische Marker für die P/E/H sind im maternalen Plasma zirkulierende Faktoren, die in der Diagnostik oder in der Prädiktion der P/E/H Verwendung finden könnten. Dazu zählen unter anderen PIGF, sFLT-1, VEGF, sEng, PP13, Podozyturie, IGFBP-1, IGF-1, TNF Rezeptor-1 und Adiponectin, die in klinischen Studien mehr oder minder gut bewertet wurden. Einige werden von den Trophoblastzellen oder der Dezidua gebildet und könnten somit eine plazentare Dysfunktion widerspiegeln. Zusätzlich können als Marker die Entzündungsmarker und Stoffwechselprodukte bei der Mutter als Antwort auf eine pathologische Schwangerschaft gemessen werden (18, 19, 21-28).

Unter den biophysikalischen Markern gelten Änderungen des Blutdrucks als Anzeichen für ein maternales Kreislaufsystem, das anfällig für eine spätere Entwicklung einer P/E/H ist. Dabei wird Änderungen des mittleren arteriellen Drucks (MAD) ein höherer prädiktiver Wert zugeschrieben als Änderungen des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks. Patientinnen, die später eine P/E/H entwickeln, weisen außerdem eine höhergradige arterielle Gefäßsteifigkeit und höheren systolischen Aortenblutdruck als Patientinnen mit normalem Schwangerschaftsausgang. Die größte Aufmerksamkeit unter den biophysikalischen Markern konnten jedoch Flussmessungen der Uterinarterien mittels Dopplerultraschall auf sich ziehen, da diese ein gutes Maß für die uteroplazentare Durchblutung darstellen, nichtinvasiv sind und in den Industrieländern ohne viel Aufwand und größeren Zeitverlust während empfohlener Routineultraschalluntersuchungen durchführbar sind (18, 19, 26-28). Studien in der Allgemeinbevölkerung zeigten aber eine schlechte prognostische Wertigkeit der Untersuchungsmethode, weshalb die Sinnhaftigkeit für ein Routinescreening nicht gegeben ist. Weltweit wird versucht die prognostische Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien zu verbessern. Da die

Inzidenz von P/E/H in der Allgemeinbevölkerung relativ niedrig ist, wären für einen Screeningtest hohe Likelihood Ratios notwendig um brauchbare Wahrscheinlichkeitsaussagen über die spätere Entwicklung der Erkrankung bei positiven Testresultaten treffen zu können und dementsprechend sehr niedrige Likelihood Ratios um bei Patientinnen mit negativem Testresultat die spätere Entwicklung der Erkrankung beinahe ausschließen zu können (29-31). Vorliegende Arbeit soll nun aufzeigen wie es sich mit der prognostischen Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode in einem Hochrisikokollektiv verhält. Aufgrund der höheren Inzidenz von P/E/H in einem Hochrisikokollektiv wird eine bessere prognostische Wertigkeit der Untersuchungsmethode erwartet.

Aktuell geht die Tendenz dahin, für ein Präeklampsiescreening biophysikalische und biochemische Marker zu kombinieren. Diese frühe Risikoabschätzung könnte eine bessere, individualisierte Schwangerenbetreuung ermöglichen mit Reduzierung der Kontrollen für den Großteil der Patientinnen, die auf die Niedrigrisikogruppe zurück gestuft würden und regelmäßiger Betreuung durch Spezialisten für Hochrisikogruppen, wie z. B. Patientinnen mit Z. n. P/E/H (Abb. 1). So könnte auch frühzeitig mit der prophylaktischen Gabe von Acetylsalicylsäure begonnen werden, die vor der 16. SSW. gegeben in der Lage sein soll das Präeklampsierisiko bis auf die Hälfte zu reduzieren (10, 16, 18-20, 27, 32-34). Shmueli et al. ließen 2012 mit ihrer Studie solch ein Routinepräeklampsiescreening mittels biophysikalischer und biochemischer Methoden auch kosteneffektiv erscheinen (35).

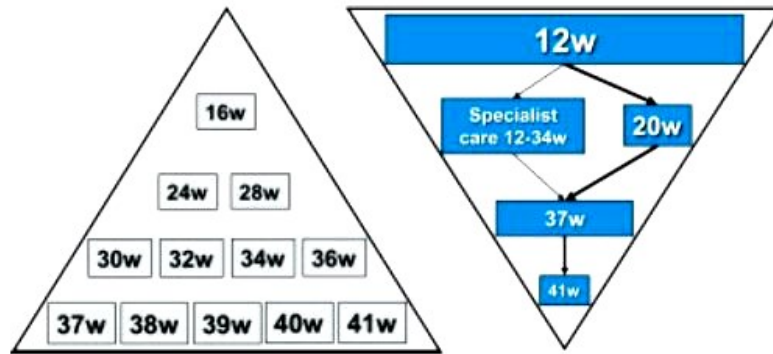


Abbildung 1 Umkehr der Pyramide pränataler Vorsorgeuntersuchungen (16)

Seit Veröffentlichung eines neu entwickelten Modells für ein effektives Ersttrimesterscreening im Jahr 2012 wird empfohlen während Routineultraschalluntersuchungen auch Messungen des MAD, Flussmessungen der Uterinarterien mittels Dopplerultraschall und Bestimmung der Plasmaspiegel von PAPP-A und PIGF durchzuführen. Diese beiden Biomarker wurden im Hinblick auf ein Präeklampsiescreening am weitreichendsten untersucht und erwiesen sich bereits im Aneuploidiescreening als sehr nützlich. PIGF ist ein proangiogener Faktor aus der Familie der VEGF, der in die regelrechte Implantation der Plazenta involviert ist. PAPP-A ist ein stark glykosyliertes Makroprotein, produziert vom Synzytiotrophoblasten, das die Aktivität von IGF beeinflusst indem es das IGFBP hemmt und auch in die Implantation involviert sein soll. Bei Schwangeren mit erhöhtem P/E/H-Risiko sind die beiden Markern niedriger als bei Schwangeren mit normalem Schwangerschaftsausgang. Bei einer FPR von 10 % konnte die Arbeitsgruppe eine Detektionsrate von 96 % für eine P/E/H, die eine Entbindung < 34. SSW. notwendig machte, erreichen, 77 % für eine P/E/H, die eine Entbindung < 37. SSW. erforderte und 54 % für eine P/E/H die eine Entbindung < 42. SSW. erforderte. Hingegen wird im II. Trimenon die Bestimmung der Plasmaspiegel von PIGF und sFlt-1 empfohlen (18, 30, 36).

1.1 Hintergrundwissen

1.1.1 Blutdruckverhalten während der Schwangerschaft

Im Vordergrund der Veränderungen im Herzkreislaufsystem während einer Schwangerschaft steht die periphere Vasodilatation, die durch Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands und des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur (vor allem Effekt des Östrogens) zustande kommt. Die daraus resultierende Abnahme der Vor- und Nachlast bewirkt eine Steigerung der Herzleistung und eine Aktivierung des RAAS mit vermehrter Natrium- und Wasserrückresorption. Dadurch nimmt das Plasmavolumen gegenüber dem Erythrozytenvolumen überproportional zu und führt zu herabgesetzter Blutviskosität, verminderten Hämoglobin- und Hämatokritwerten → „Anämie“. Das so um etwa 40 % steigende zirkulierende Blutvolumen geht mit einer Steigerung des Herzminutenvolumens, der Herzfrequenz und des Schlagvolumens einher (8, 37, 38).

Daraus lässt sich das physiologische Blutdruckverhalten während einer Schwangerschaft ableiten. Zunächst fällt der mittlere arterielle Blutdruck kontinuierlich ab, vor allem aufgrund des verringerten systemischen Gefäßwiderstands. Ab dem dritten Trimenon beginnt er wieder zu steigen und nimmt ab ca. der 34. SSW. Werte an, die vor der Schwangerschaft für die Patientin üblich waren. Der Tag-Nacht-Rhythmus bleibt bei normal verlaufenden Schwangerschaften erhalten (37, 39).

1.1.2 Hypertonie

Generell spricht man in der Schwangerschaft von Hypertonie ab Blutdruckwerten von $\geq 140/90$ mmHg bzw. ab $\geq 160/110$ mmHg von einer schweren (37). Von großer Wichtigkeit ist die strikte Trennung von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und unabhängig von der Schwangerschaft bestehender Hypertonie. Im klinischen Alltag werden schwangere Frauen mit Hypertonus grob in vier große Gruppen unterteilt:

- Präexistente/chronische Hypertonie
 - Primäre oder essentielle (90-95 %)
 - Sekundäre (Folge einer anderen Grunderkrankung, 5-10 %)
- Pfropfpräeklampsie
- Gestationshypertonie ohne Proteinurie
- Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom (37, 38, 40-42)

1.1.3 Präexistente/Chronische Hypertonie

Eine chronische Hypertonie liegt vor, wenn bei der Patientin bereits vor der Schwangerschaft Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg bekannt waren oder aber, wenn der Hypertonus vor der 20. SSW. diagnostiziert wurde und nach der Entbindung zumindest 12 Wochen anhält (2, 27, 37, 38, 41, 43, 44).

Das Blutdruckverhalten während der Schwangerschaft ist ähnlich wie bei Schwangeren ohne chronische Hypertonie, weshalb oftmals ein Verzicht oder gar Absetzen der antihypertensiven Medikation gerechtfertigt sein kann (37, 39). Bei jeder chronischen Hypertonie besteht die Gefahr des Übergangs in eine Pfropfpräeklampsie. Doch auch ohne Entwicklung präeklampsischer bzw. eklampsischer Symptome bringt die bestehende Hypertonie ein erhöhtes Risiko für die IUGR und erhöhte perinatale Mortalität mit sich (37, 38).

1.1.4 Pfropfpräeklampsie

Hauptmerkmal der Pfropfpräeklampsie ist die vorbestehende, daher schwangerschaftsunabhängige, chronische Hypertonie (38). Laut Definition der DGGG soll die Diagnose Pfropfpräeklampsie gestellt werden, wenn zusätzlich zum präexistenten Hypertonus eine Gestationsproteinurie auftritt oder zusätzlich zur präexistenten Hypertonie vor der 20. SSW. eine Proteinurie besteht und nach der 20. SSW. die Proteinurie oder der Blutdruck plötzlich ansteigen oder aber ein

anderes klinisches oder laborchemisches Merkmal einer schweren Präeklampsie auftritt (1, 2).

1.1.5 Gestationshypertonie

Die Gestationshypertonie oder auch schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) wird definiert als Auftreten eines erhöhten Blutdrucks $\geq 140/90$ mmHg nach der vollendeten 20. SSW. oder innerhalb von 24 h nach der Geburt ohne vorbestehende chronische Hypertonie und ohne nennenswerte Proteinurie oder andere Symptome einer Präeklampsie. Innerhalb von 12 Wochen postpartal erreicht der Blutdruck wieder normale Werte (1, 2, 13, 40, 41).

Vor allem die früh in der Schwangerschaft aufgetretene SIH geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie einher. Je nach Zeitpunkt des Auftretens der SIH wird dieses mit etwa 25–50 % angegeben (1, 37, 44, 45).

1.1.6 Präeklampsie

Im Volksmund wird die Präeklampsie nach wie vor mit dem Begriff der „Schwangerschaftsvergiftung“ gleichgesetzt. Verwendung findet auch immer noch der obsolete Begriff der „EPH-Gestose“, der sich von der klassischen Symptomentrias Ödeme (**E**dema), Proteinurie (**P**roteinuria) und Hypertonie (**H**ypertension) ableitet. Ödeme an sich treten auch in normal verlaufenden Schwangerschaften häufig auf, für die Diagnose Präeklampsie ist ihr Vorhandensein weder ausreichend noch zwingend notwendig. Die traditionelle Definition der Präeklampsie beinhaltet die beiden Kriterien SIH (RR $\geq 140/90$ mmHg) und Proteinurie (> 300 mg/24 h), die nach der 20. SSW. auftreten (2, 17, 27, 37, 38, 44, 46). Als schwer wird die Präeklampsie klassifiziert, wenn eines oder mehrere folgender Kriterien zutreffen: RR $\geq 160/110$ mmHg, Proteinurie ≥ 500 mg/24 h, Oligurie < 500 ml/24 h, neurologische Auffälligkeiten oder Sehstörungen, Lungenödem oder Zyanose, epigastrisch lokalisierte Schmerzen

oder Schmerzen im rechten Oberbauch, Leberfunktionsstörungen, Thrombozytopenie, IUGR des Feten (1).

So klassisch wie eben beschrieben, stellt sich die Präeklampsie jedoch nicht immer dar. Dazu wurde der Begriff der *atypischen Präeklampsie* eingeführt (37, 45). Tritt die SIH ohne Proteinurie auf oder umgekehrt eine Proteinurie ohne erhöhte Blutdruckwerte, dann wird die Diagnose Präeklampsie dennoch gestellt, wenn eines oder mehrere folgender Kriterien zutreffen: Präeklampsische Symptome, Hämolyse, Thrombozytopenie, Anstieg der Transaminasen (Leberbeteiligung). Dabei zählen zu den präeklampsischen Symptomen vor allem folgende Beschwerden: Epigastrisch lokalisierte Schmerzen, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, retrosternaler Thoraxschmerz, Nierenfunktionsstörung, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, Herzinsuffizienz, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ikterus, Schleimhautblutungen. Weiters zählen zu den atypischen Präeklampsien die *postpartale Präeklampsie* (> 48 h nach der Entbindung) und die typischen *präeklampsischen/eklampsischen Symptome* < 20. SSW. (2, 37, 38, 41, 44, 45).

Neuerdings wird die Präeklampsie vorwiegend in eine frühe Form (*Early-onset preeclampsia*, 80 %), die vor der 34. SSW. auftritt, und eine späte Form (*Late-onset preeclampsia*, 5-20 %), die folglich nach der 34. SSW. auftritt, unterteilt. Manche Autoren bevorzugen die dreifache Unterteilung in eine frühe (< 34. SSW.), intermediäre (34-37. SSW.) und späte (> 37. SSW.) Form. Dabei hat die frühe Präeklampsie in den meisten Fällen sowohl ein schlechteres mütterliches, als auch ein schlechteres fetales Outcome und tritt auch häufiger in Kombination mit einer IUGR auf. Laut Literatur entwickeln 13-59 % der Feten von Schwangeren mit Early-onset Präeklampsie eine IUGR. Im Gegensatz dazu werden 15 % der Frauen mit wachstumsretardierten Feten später in der Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickeln. Viele Fachkreise vertreten mittlerweile die Meinung, dass es sich dabei um zwei unterschiedliche Formen der Erkrankung handelt, dementsprechend auch mit unterschiedlicher Ätiologie. Darauf hinblickend wird angenommen, dass die frühe Form vorwiegend von der Plazenta ausgeht, die späte eher von maternalen Faktoren abhängt (5, 10, 18, 20, 47, 48). Die Funktion eines alternativen Erklärungsversuchs übernimmt die IUGR, wonach die Kombination mit der IUGR für den schweren Verlauf der frühen Präeklampsie

verantwortlich sein soll (5, 48). Diskutiert wird aber auch ob vielleicht das mütterliche Kreislaufsystem dafür verantwortlich ist ob es nun zur Early-onset oder zur Late-onset Präeklampsie kommt. Die Veränderungen im Herzkreislaufsystem während einer Schwangerschaft sind enorm und kommen einem kardialen Belastungstest gleich. Womöglich sind Frauen deren Kreislaufsystem diesem Stress nicht standhalten kann diejenigen, die die frühe, schwere Form der Präeklampsie entwickeln (8). Die Arbeitsgruppe rund um Prof. Nicolaidis postulierte 2013 mit ihrem Überlebenszeitmodell gar den Ansatz, dass jede schwangere Frau eine Präeklampsie entwickeln würde, wenn die Dauer der Schwangerschaft zeitlich unbegrenzt wäre. Demzufolge handelt es sich bei der Early-onset und Late-onset Präeklampsie nicht um zwei unterschiedliche Erkrankungen, sondern um eine spektrale Erkrankung, deren Schweregrad sich in Zeitpunkt der notwendig werdenden Entbindung und in den Biomarkerspiegeln zeigt. Ob eine schwangere Frau eine Präeklampsie entwickelt oder nicht, hängt demnach davon ab ob die Entbindung vor oder nach dem Auftreten der Präeklampsie stattfindet (36).

1.1.7 Eklampsie

Bei der Eklampsie handelt es sich um Krampfanfälle oder auch komatöse Zustände, die im Rahmen einer Präeklampsie auftreten und für die keine andere Ursache gefunden werden kann (DD: epileptischer Anfall, Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose, Hirnblutungen, Hirntumor, Phäochromozytom, metabolische Störungen wie Hypoglykämie oder Hyponatriämie, Intoxikationen). Auftreten können sie sowohl vor, während und bis zu sieben Tage (in den meisten Fällen jedoch innerhalb von 48 h) nach der Geburt. Am häufigsten werden eklamptische Anfälle nach der 28. SSW. verzeichnet (1, 2, 38, 45).

Dem eklamptischen Anfall können prodromale Symptome, beispielsweise starrer Blick, weite Pupillen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, voran gehen. Er kann aber auch bei asymptomatischen Patientinnen auftreten! Hohe Blutdruckwerte oder Proteinurie müssen nicht

vorhanden sein, in etwa 15 % der Fälle sind sogar weder ein Hypertonus noch die Proteinurie nachweisbar (37, 38).

Pathophysiologische Erklärungsversuche beinhalten sowohl die Hyperperfusion als auch die Hypoperfusion, die beide zu einem Hirnödem führen. Bei vielen pathologischen Korrelaten ist man sich aber unschlüssig darüber, ob sie nun Ursache oder Effekt der Anfälle sein sollen (38, 45). Unter den Hirngewebeschädigungen finden sich ein Ödem und in der weißen Substanz charakteristische Veränderungen einer posterioren Leukoenzephalopathie, welche in ähnlicher Weise auch bei der hypertensiven Enzephalopathie und zytotoxischen, immunsuppressiven Therapien gefunden wurden. Für die Mehrheit der Todesfälle im Rahmen einer Eklampsie sind zerebrovaskuläre Komplikationen, wie Insult und Hirnblutung, verantwortlich (49).

1.1.8 HELLP-Syndrom

Das Akronym HELLP wurde 1982 von Dr. Louis Weinstein eingeführt. Es repräsentiert die Anfangsbuchstaben der laborchemischen Veränderungen Hämolyse (**H**emolysis), erhöhte Leberwerte (**E**levated liver enzymes) und Thrombozytopenie (**L**ow **P**latelet count), die das HELLP-Syndrom, eine schwere Verlaufsform der Präeklampsie, charakterisieren (50).

Das Syndrom tritt gehäuft um die 32. SSW. herum auf, in 7-10 % der Fälle < 27. SSW., in 15-25 % der Fälle erst postpartal (38). Klinisch im Vordergrund sind rechtsseitige Oberbauchschmerzen durch die Leberkapselspannung, epigastrische Schmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen. Häufig klagen Betroffene aber auch nur über unspezifische, grippeähnliche Symptome. In seltenen Fällen zeigen Patientinnen Symptome, die auf die Thrombozytopenie zurückzuführen sind, wie Schleimhautblutungen, Petechien oder Hämaturie. Die meisten Patientinnen weisen einen Hypertonus auf, dieser kann jedoch in nur leichter Form auftreten oder auch gar nicht vorhanden sein. Komplikationen wie die DIG, vorzeitige Plazentalösung, Niereninsuffizienz, intrakranielle Blutungen, Lungenödem oder eine Leberruptur können die Folge sein und bedeuten sowohl

für Mutter als auch für Kind eine erhebliche Prognoseverschlechterung (37, 38, 45, 49). DD: akute Schwangerschaftsfettleber, Appendizitis, DM, intrahepatische Schwangerschaftscholestase, Gastroenteritis, Glomerulonephritis, HUS, hepatische Enzephalopathie, Hyperemesis gravidarum, idiopathische Thrombozytopenie, TTP, Nierensteine, Pyelonephritis, SLE, APS, peptisches Ulcus, virale Hepatitis (41).

1.1.9 Intrauterine Wachstumsrestriktion

Ebenso wie der P/E/H soll auch der IUGR des Feten eine gestörte Trophoblasteninvasion zugrunde liegen, weshalb hinsichtlich der Prädiktion ebenfalls große Hoffnung in Dopplerflussmessungen der Uterinarterien gesetzt wurde. Sowohl die P/E/H mit oder ohne IUGR des Feten als auch die IUGR des Feten allein, daher unabhängig von einer P/E/H, bedeuten für die Mutter ein erhöhtes Risiko für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen (51). Definiert wird die IUGR als „Wachstumsstopp“ des Feten, als verzögerte pränatale Entwicklung, die symmetrisch (Gewicht und Länge < 10. Perzentile) oder asymmetrisch (Gewicht < 10. Perzentile, Länge normal) auftreten kann. Die Diagnose bedeutet, dass der Fetus sein optimales genetisches Wachstumspotential nicht erreicht hat. Als schwere IUGR werden meist Gewicht und Länge oder nur Gewicht < 5. oder 3. Perzentile bezeichnet. Die Ultraschallbiometrie im II. Trimenon kann einen Verdacht auf eine zu erwartende IUGR liefern, in der Praxis wird jedoch im Allgemeinen auf wiederholte Ultraschallmessungen von der Größe des Feten zurückgegriffen, mit Hauptaugenmerk auf den Abdomenumfang, um so einen tatsächlichen Wachstumsstopp klar demonstrieren zu können. Jedoch müssen wachstumsretardierte Feten nicht unbedingt mit zu niedrigem Geburtsgewicht (SGA) geboren werden. Die Diagnose SGA (small for gestational age) wird postpartal gestellt, wenn das Kind ein Geburtsgewicht < 10. Perzentile aufweist. (11, 51-54).

1.1.10 Ätiopathogenese

Trotz noch nicht vollständig geklärter Ätiologie und Pathogenese besteht Konsens darüber, dass die Präeklampsie ihren Ausgang in der Plazenta nimmt und nicht vom Fetus ausgeht. Das Beispiel der Blasenmole, die ebenso ein erhöhtes Präeklampsierisiko mit sich bringt, bestärkt diese Annahme. Zeitpunkt des Auftretens der Präeklampsie, Ausprägung und Verlauf hängen schlussendlich aber davon ab, wie der mütterliche Organismus auf diese Plazentafunktionsstörung reagiert (5, 8, 38, 49).

Im Mittelpunkt steht die hypoxische oder ischämische Plazenta. Aufgrund einer Störung der Differenzierung des Trophoblasten, die bereits im Blastozystenstadium stattfinden soll, kommt es zur ungenügenden Invasion der Dezidua und der uterinen Spiralarterien durch den extravillösen Trophoblasten (5). In einer normal verlaufenden Schwangerschaft werden Endothel und Muscularis im myometranen Anteil der Spiralarterien mit Trophoblastzellen durchsetzt. Dies hat eine Änderung im Gefäßlumendurchmesser zur Folge, wodurch die Spiralarterien zu Gefäßen mit großer Kapazität und geringem Widerstand werden. Damit ist die benötigte erhöhte Blutzufuhr in den intravillösen Raum gewährleistet. In der präeklampsischen Schwangerschaft bleibt diese Gefäßumwandlung aus, was in konstringierten Spiralarterien mit hohem Widerstand und damit in einer verminderten uteroplazentaren Durchblutung resultiert (Abb. 2) (7, 8, 10, 55, 56).

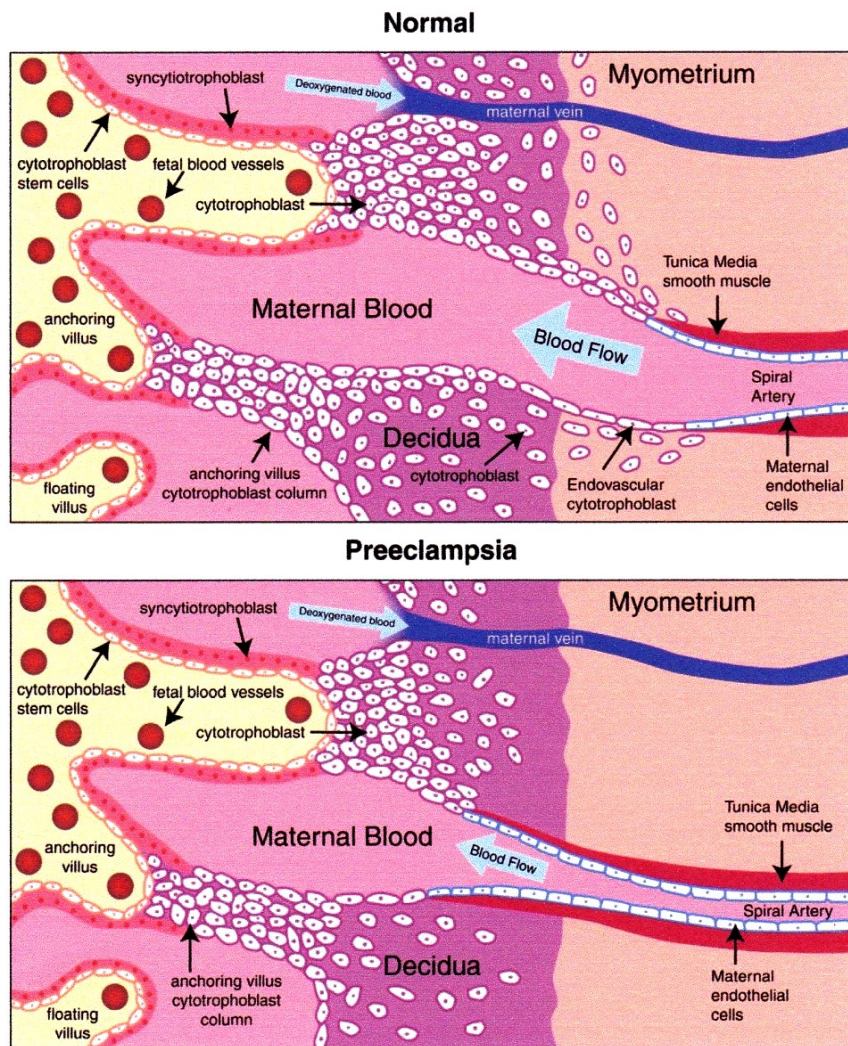


Abbildung 2 Trophoblasteninvasion mit nachfolgender Gefäßumwandlung bei normaler und bei präeklampsischer Schwangerschaft (49)

Aufgrund erhöhter maternalen und plazentarer Stoffwechselaktivität führt eine Schwangerschaft zu oxidativem Stress, das Vordringen des Trophoblasten durch die Interaktion mit dem mütterlichen Immunsystem zu einer inflammatorischen Reaktion. Diese Reaktionen sollen sich bei der Präeklampsie in potenziertem Ausmaß mit zeitgleichem Versagen kompensatorischer Schutzmechanismen zutragen (8).

Durch die hypoxische oder ischämische Plazenta kommt es in Folge zur Bildung und Freisetzung plazentarer Substanzen wie etwa Zytokinen (z. B. $\text{TNF-}\alpha$), Lipidperoxiden, AT1-AA und antiangiogenen Faktoren, wie dem sFlt-1 und dem sEng, in den mütterlichen Kreislauf. Die erhöhten Spiegel von AT1-AA resultieren in einer erhöhten Sensitivität gegenüber Angiotensin II. sFlt-1 wirkt inhibierend auf

die Aktivität von VEGF-A und PlGF, sEng reduziert die Bindung von TGF- β 1 und β 3 an ihre Rezeptoren. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Angiogenese und Antiangiogenese. Die veränderte Plazenta beschleunigt apoptotische Vorgänge im Trophoblasten, wodurch vermehrt auch Plasmamembranfragmente von der Trophoblastoberfläche in den maternalen Kreislauf gelangen. Durch die Freisetzung dieser Substanzen in die mütterliche Zirkulation, kommt es zu einer generalisierten Endotheldysfunktion in multiplen Organen der Mutter. Diese wiederum führt zur Aktivierung von Leukozyten, Thrombozyten und des Gerinnungssystems und zur gesteigerten Bildung von ROS, Fibronektin, von Willebrand Faktor, Thromboxan, Endothelin und anderen. Dazu kommt eine verminderte Produktion vasodilatierender Substanzen wie dem NO und Prostazyklin. Thromboxan fördert als Arachidonsäurederivat die Thrombozytenaggregation und wirkt zudem vasokonstriktorisch, Endothelin ist einer der stärksten vom menschlichen Körper produzierten Vasokonstriktoren. Damit sind sie Gegenspieler des Prostazyklins. Die meisten mütterlichen Symptome lassen sich auf diese Endotheldysfunktion in den jeweiligen Organen zurückführen (5-8, 49, 57).

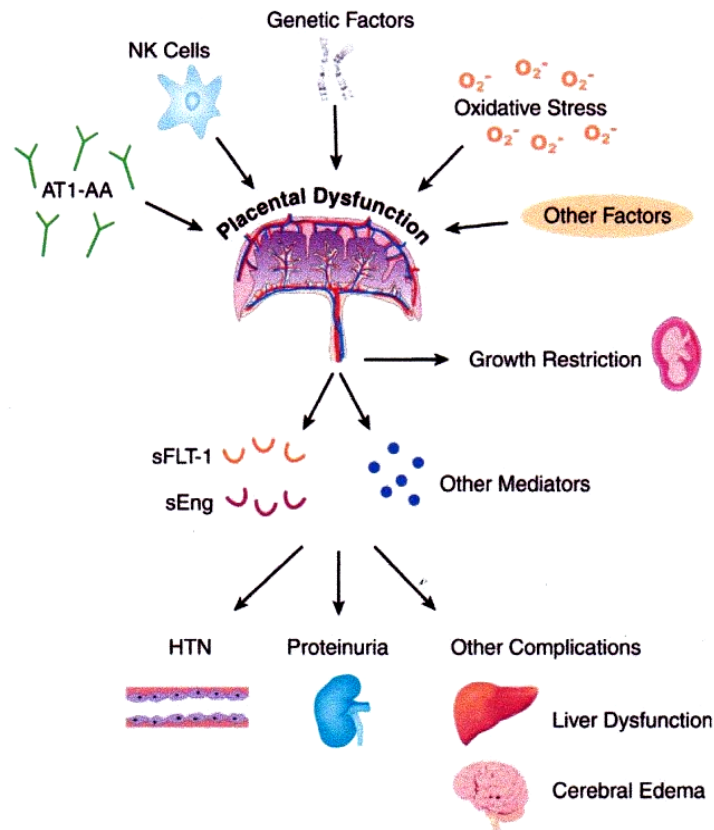


Abbildung 3 Pathogenese (49)

1.1.10.1 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie gelten: Mehrlingsschwangerschaft, vorbestehender DM, Gestationsdiabetes, Hydrops fetalis, Blasenmole, Trisomien, Autoimmunerkrankungen (z. B. Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipidsyndrom), plazentaassoziierte Komplikationen in früheren Schwangerschaften (P/E/H, IUGR, IUFT und Abruption placentaе mit nachgewiesenen Plazentadurchblutungsstörungen), familiäre Belastung (P/E/H, aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen und DM), vorbestehende Nierenerkrankungen, Alter < 20 und > 40 Jahre, Adipositas, Insulinresistenz, Erstparität, Chronischer Hypertonus, Thrombophilien (erworben oder angeboren), große Trophoblastmenge, mütterliche Frühgeburtlichkeit und mütterliches Untergewicht bei der Geburt. Bei Z. n. P/E/H ist das Wiederholungsrisiko umso größer, je früher die Erkrankung aufgetreten ist, z. B.

bei über 60 %, wenn die Präeklampsie vor der 28. SSW. aufgetreten ist (1, 2, 37, 38, 46, 58).

Außerdem sollen Frauen afro-karibischer und südasiatischer Herkunft ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie aufweisen als Frauen anderer ethnischer Zugehörigkeit (13, 59).

Auch bei Frauen, die durch assistierte Reproduktionstechniken (ART) schwanger geworden sind, wurde neben dem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt und eine IUGR auch von einem erhöhten Präeklampsierisiko gesprochen. Jedoch gestaltet sich die Interpretation dieser Studien als recht schwierig, da Frauen, die ART in Anspruch nehmen, meist Frauen sind die über weitere Risikofaktoren für die Präeklampsie verfügen. Prefumo et al.. führten Dopplerflussmessungen der Uterinarterien jeweils zwischen 11. und 14. SSW. in 31 Schwangerschaften durch, von denen 26 durch IVF und 5 durch ICSI entstanden sind und in 62 Spontanschwangerschaften. Es zeigten sich jedoch kaum nennenswerte Messunterschiede in den beiden Gruppen, was ebenso darauf schließen lässt, dass die Trophoblasteninvasion sowohl in Spontanschwangerschaften als auch in Schwangerschaften durch ART ähnlich abläuft (60).

Überraschenderweise scheint Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft hinsichtlich der Entwicklung einer P/E/H einen protektiven Effekt zu haben (49).

1.1.11 Diagnostik

Im Zentrum des diagnostischen Vorgehens stehen Anamnese, standardisierte Blutdruckmessung und Messung der Eiweißausscheidung im Urin (> ++ im Streifenschnelltest sollten mittels Messung der Eiweißausscheidung im 24 h-Sammelurin abgeklärt werden). In differenzialdiagnostische Überlegungen sollte in jedem Fall die sogenannte „Weißkittelhypertonie“ als mögliche zugrundeliegende Ursache mit einbezogen werden. Sollte der berechtigte Verdacht vorliegen, empfiehlt sich die Blutdruckselbstmessung der Patientin zuhause mit geeigneten Messgeräten und folgender Erstellung eines Tagesprofils oder aber das ambulant oder stationär durchgeführte 24h-Blutdruckmonitoring,

das neben der Bestätigung bzw. Widerlegung eines Verdachts auf vorliegenden Hypertonus auch einen Verlust der zirkadianen Blutdruckrhythmik (ungünstiges prognostisches Zeichen) aufdecken kann (2, 37, 43, 49).

Laborchemische Tests können hilfreich sein um das Ausmaß von Organschäden einzuschätzen, jedoch ist kein Test spezifisch für die Präeklampsie (49). Typisch für die Erkrankung wären folgende Werte:

- Hämatokrit > 38%
- Thrombozyten < 100.000/ μ l (ein progredienter Abfall muss jedoch auch im Normbereich unbedingt engmaschig kontrolliert werden)
- Harnsäure > 5mg/dl
- Kreatinin > 0,9 mg/dl (> 1,2 mg/dl laut (45))
- Eiweiß im Urin > 300 mg/24 h
- Oligurie < 500 ml/24 h
- Bilirubin (indirekt) > 1,2 mg/dl (Nachweis einer Hämolyse)
- Leberenzyme (AST, ALT) erhöht über Normbereich (Leberfunktionsstörung)
- Laktatdehydrogenase (LDH) erhöht über Normbereich (Leberfunktionsstörung, Hämolyse, jedoch nicht spezifisch für Hämolyse)
- Haptoglobin abgefallen unter Normbereich (Akutphaseprotein, sensitivster Marker für den Nachweis einer Hämolyse)
- Fragmentozyten 54–88 % (im peripheren Blutausstrich, weniger zuverlässig für den Nachweis einer Hämolyse))
- Fibrinogen < 150 mg/dl
- Rapider D-Dimer-Anstieg (DIG) und andere Blutgerinnungstests (2, 37, 45)

1.1.12 Therapie

Nach wie vor ist die einzige kausale Therapiemöglichkeit die Entbindung. Bei leichten Formen der Präeklampsie oder des SIH ist eine ambulante Betreuung mit wöchentlichen Kontrollen, körperlicher Schonung und Vermeidung von Stress, vertretbar. Hypertonie oder Proteinurie mit weiteren Risikofaktoren, Hypertonie ≥ 160 mmHg systolisch und/oder ≥ 100 mmHg diastolisch, Verdacht auf Eklampsie oder HELLP-Syndrom und fetale Bedrohung, indizieren in jedem Fall die stationäre Aufnahme. Am Anfang der Maßnahmen in der Klinik, steht die 24 h-Blutdruckmessung und die quantitative Bestimmung der Eiweißausscheidung aus dem 24 h-Sammelurin. Der Überwachung des fetalen und maternalen Befindens dienen Laborkontrollen 1-2 * wöchentlich bei leichter bzw. 1-2 * täglich bei schwerer Präeklampsie, regelmäßige Kontrollen der klinischen Symptomatik, Gewichtskontrollen (eine Gewichtszunahme von > 1 kg/Woche steht für ein erhöhtes Eklampsierisiko), Kontrolle der stündlichen Urinausscheidung (bei schwerer Präeklampsie eventuell Harnblasenkatheter), bei respiratorischen Beschwerden Pulsoxymetrie (Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung), tägliche CTG-Kontrollen, wiederholte Dopplersonografie, Fetometrie mit Bestimmung der Fruchtwassermenge etwa alle 10–14 Tage und die RDS-Prophylaxe zwischen 24. und 34. SSW. (2, 37).

Antihypertensive Therapie

Die antihypertensive Behandlung dient hauptsächlich der Vermeidung zerebrovaskulärer Komplikationen der Mutter. Ein fetaler Nutzen, ebenso wie eine Verbesserung der Krankheitsprognose, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Anzustreben sind Blutdruckwerte von 140–150/90–100 mmHg, niedrigere Werte könnten in einer schlechteren uteroplazentaren Durchblutung münden und somit das Risiko für eine IUGR erhöhen (37, 40).

Medikament der ersten Wahl ist *α -Methyldopa*, in Österreich auch *Labetalol*, das bei schwerer Hypertonie auch intravenös verabreicht werden kann. Bei Therapieresistenz kann ab dem zweiten Trimenon zusätzlich der Kalziumantagonist *Nifedipin* eingesetzt werden, im ersten Trimenon sollte er,

aufgrund etwaiger teratogener Effekte, nur in Ausnahmefällen verabreicht werden. Beschränkt geeignet wären selektive β_1 -Rezeptorblocker, allen voran *Metoprolol* und der Vasodilatator *Dihydralazin*. Andere Antihypertensiva sind kontraindiziert. Diuretika sollten nur in Notfallsituationen zur Behandlung eines Lungenödems oder bei Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz zum Einsatz kommen. Die Behandlung sollte in jedem Fall unter Überwachung mittels CTG erfolgen, da ein zu rascher und/oder zu starker Blutdruckabfall mit erheblicher fetaler Gefährdung einhergehen kann (2, 40, 43).

Antikonvulsive Therapie

In Fällen von schwerer Präeklampsie, vor allem bei zentralnervösen Symptomen, ist die Eklampsie-Prophylaxe mit der intravenösen Gabe von *Magnesiumsulfat* (durch die intravenöse Gabe kann der Magen-Darm-Trakt, und somit die Wirkung des Magnesiumsulfats als osmotisches Laxans, umgangen werden²) unter intensiver Überwachung der Patientin indiziert (1, 37, 61). Die routinemäßige Gabe von Magnesiumsulfat auch bei leichter Präeklampsie, wird seit einer Studie von Altman et al. aus dem Jahr 2002 mit 10.141 schwangeren Frauen mit leichter Präeklampsie, die eine Reduktion des Eklampsierisikos durch intravenös verabreichtes Magnesiumsulfat um 58 % ergab, zwar diskutiert, jedoch noch nicht generell empfohlen (62).

In Einzelfällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Magnesiumsulfat und Nifedipin von neuromuskulärer Blockade und Potenzierung der hypotensiven Wirkung berichtet. Bei Überdosierung kann das Magnesium seine toxische Wirkung (Verlust der Reflexe, Atemdepression, Herzrhythmusstörungen, Atemlähmung, Herzstillstand) entfalten. Besondere Vorsicht ist bei eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da Magnesium fast ausschließlich renal eliminiert wird. Als Antidot dient Calciumgluconat 10 % (2, 37).

Auch bei der manifesten Eklampsie ist Magnesiumsulfat intravenös medikamentöse Therapie der ersten Wahl und sollte bis 48 h nach der Geburt beibehalten werden (1, 37, 61). Ein Ausweichen auf Diazepam oder Phenytoin wird nicht mehr empfohlen (61).

²<http://medikamente.onmeda.de/Wirkstoffe/Magnesiumsulfat/wirkung-medikament-10.htm>

Glukokortikoide

Die Therapie mit Glukokortikoiden (Dexamethason oder Methylprednisolon) beim HELLP-Syndrom ist nicht mehr einheitlich, sondern wird je nach Ansichtweise empfohlen oder nicht mehr klar empfohlen. Nach wie vor durchzuführen ist jedenfalls bei schwerer Präeklampsie < 34. SSW. die Lungenreifeinduktion mittels 2*12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 h (2, 61, 63).

Volumensubstitution

Behandlungsvorteile durch eine begleitende Volumensubstitution konnten bisher nicht nachgewiesen werden, jedoch scheint sie, besonders bei Hämokonzentration, zur Verbesserung der Mikrozirkulation durchaus sinnvoll (2). Die Volumengabe sollte 100 ml in der Stunde nicht überschreiten (38).

Diät

Die früher zur Behandlung von Ödemen angeordnete Kochsalzrestriktion wird heute nicht mehr empfohlen, da sie die Tendenz zur Hypovolämie noch verstärkt (37). Der Effekt unterschiedlicher Diätvariationen auf die Prävention präeklampsischer Komplikationen wurde in zahlreichen Studien untersucht. Darunter befanden sich die eiweißbetonte Diät, die kochsalzarme Diät, Kalzium-, Magnesium- und Zinksupplementation, Einnahme von Fischöl-Präparaten, Einnahme von Antioxidantien wie den Vitaminen C und E, und viele andere. Ein deutlicher Nutzen bzw. Vorteil gegenüber normaler Durchschnittskost konnte nicht beschrieben werden (41, 44).

Entbindung

Die Entscheidung für oder gegen die Beendigung der Schwangerschaft hängt von der Schwere der maternalen Symptome, dem fetalen Befinden und vom Gestationsalter ab. Ab vollendeter 34. SSW. sollte bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie die Entbindung, nach Möglichkeit, bald stattfinden (2). Vor der 34. SSW. ist prinzipiell, vorausgesetzt die Möglichkeit der intensiven Überwachung von Mutter und Kind in einem Perinatalzentrum ist gegeben, ein abwartendes

Vorgehen vorzuziehen, da durch die Überwachung schwerwiegende Folgen für die Mutter nicht zu erwarten sind, aber für den Feten erhebliche Vorteile geschaffen werden. Die fetale IUGR < 5. Perzentile ist, ohne pathologischen Dopplerbefund, keine klare Indikation für die Entbindung. Maternale Indikationen wären die therapierefraktäre schwere Hypertonie, die therapierefraktäre Niereninsuffizienz, akutes Lungenödem, DIG, persistierende starke Oberbauchschmerzen, neu aufgetretene schwere zentralnervöse Symptome und die Eklampsie. In die Entscheidungsfindung sollte außerdem das Wissen um eine abgeschlossene, nicht abgeschlossene oder gar nicht begonnene Lungenreifeinduktion mit einbezogen werden. Schlussendlich ist die Entscheidung jedoch in jedem Fall individuell unter Miteinbeziehung der Mutter zu treffen. Dies trifft besonders auf schwere Präeklampsiefälle vor der 24. SSW. zu, wo mit sehr hoher maternaler und fetaler Morbidität und Mortalität zu rechnen ist (2, 26).

Für die Wahl des Geburtsmodus müssen Schweregrad der mütterlichen Symptome, fetaler Zustand und die zu erwartenden Erfolgsaussichten bei vaginaler Entbindung, beispielsweise zervikaler Reifegrad (Bishop Score), bedacht werden. Die Präeklampsie per se ist jedoch keine Indikation für eine Sectio. Bei stabilem maternalem und fetalem Zustand ist die vaginale Geburt durchaus möglich (2, 41). Die Tokolyse mit Betamimetika ist bei der Präeklampsie kontraindiziert, da sie, vor allem bei zeitgleicher Verabreichung mit Glukokortikoiden, ein Lungenödem und eine Herzinsuffizienz zur Folge haben kann (37).

Nach der Geburt sollte die intensivierete Überwachung, laborchemische Kontrollen eingeschlossen, für etwa 48 h fortgesetzt werden, vor allem da in 7–30 % das postpartale HELLP-Syndrom und in bis zu 28 % die postpartale Eklampsie auftreten. Eine durchgeführte Sectio erfordert eine Thromboseprophylaxe. In der Regel, normalisiert sich der RR in den ersten 4–5 Tagen postpartal. Die antihypertensive Therapie muss ausgeschlichen werden, Entlassungsziel sind Blutdruckwerte < 150/100 mmHg (2, 37, 41).

Nach 3 Monaten sollte folgende Diagnostik durchgeführt werden: Serumkreatinin, Eiweißausscheidung (wenn möglich im 24 h-Sammelurin), bei persistierender

Kreatininerhöhung und/oder Proteinurie Überweisung zum Nephrologen, bei schwerer Präeklampsie oder HELLP-Syndrom Thrombophiliediagnostik (64).

Prophylaxe

Nach durchgemachter P/E/H werden in einer erneuten Schwangerschaft zur Prophylaxe niedrig dosierte Acetylsalicylsäure und gegebenenfalls niedermolekulares Heparin eingesetzt. Aktuellen Studien zufolge kann durch die Gabe vor der 16. SSW. das Risiko für die Entwicklung einer P/E/H und/oder einer IUGR bis um die Hälfte reduziert werden (10, 18, 27, 32-34). Empfohlen wird eine Dosierung von 50-150 mg. In dieser niedrigen Dosierung hemmt die Acetylsalicylsäure selektiv die Synthese des vasokonstriktorisch wirksamen Thromboxans. Die Prostazyklinsynthese (Vasodilatator) wird in dieser Dosierung kaum beeinflusst (37, 65).

1.2 Dopplermessungen der Uterinarterien

1.2.1 Anatomische Grundlagen

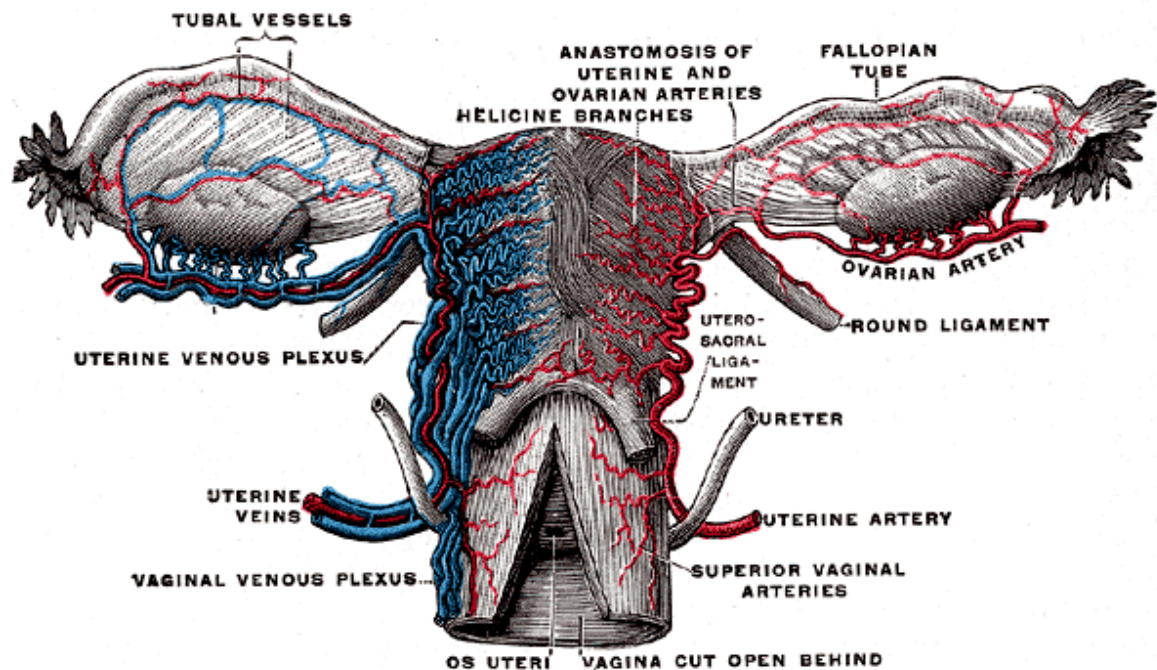


Abbildung 4 Blutversorgung des Uterus (66)

Der Uterus wird hauptsächlich durch die beiden Aa. uterinae (entspringen aus den Aa. iliacaе internaе) und zu einem kleinen Teil durch die beiden Aa. ovaricaе (entspringen der Aorta abdominalis) versorgt. Etwa in Höhe des inneren Muttermunds teilen sich die Aa. uterinae jeweils in einen Ramus ascendens und einen Ramus descendens. Entlang des Uterus zweigen etwa zehn Aa. arcuatae vom Ramus ascendens ab, im Tubenwinkel anastomosiert dieser mit der jeweiligen A. ovarica. Die Aa. arcuatae anastomosieren mit den Aa. arcuatae der Gegenseite. Neben diesen Anastomosen ist die Blutversorgung des Uterus zusätzlich durch Anastomosen zwischen uterinem und extragenitalem Gefäßgebiet gesichert.

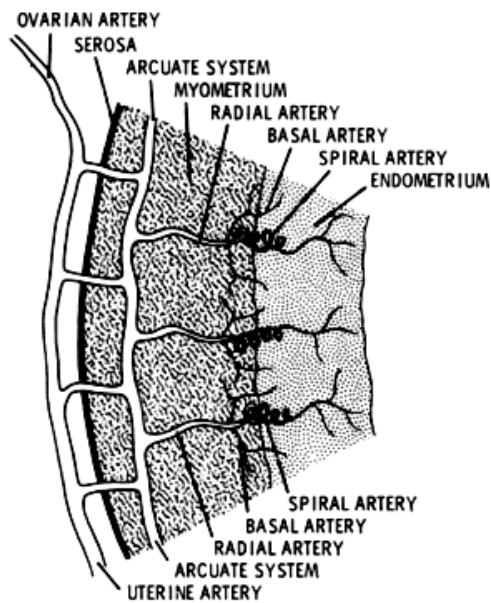


Abbildung 5 Verlauf der Uterinarterien
(99)

Den Aa. arcuatae entspringen die Aa. radiales, die sich nach Durchqueren des Myometriums in die Aa. basales und die Aa. spirales aufzweigen. Die Aa. basales sind für die Versorgung der innersten Myometriumschicht und der basalen Endometriumschicht verantwortlich. Die restlichen Schichten des Endometriums werden von den Aa. spirales versorgt, welche im Bereich der Plazenta schließlich in den intervillösen Raum münden (55, 67, 68).

1.2.2 Physikalische Grundlagen

Die Verfahren der Dopplersonografie basieren auf dem sogenannten „Dopplereffekt“, der nach dem österreichischen Wissenschaftler Johann Christian Andreas Doppler benannt ist. Dieser beschrieb die Farbänderung der Sterne, wenn sich diese von der Erde fort oder zur Erde hin bewegen. Daraus folgerte er, dass es bei Bewegung zwischen Objekt und Beobachter zu einer Frequenzänderung kommen muss. Zusammenfassend beschreibt der Dopplereffekt in der Akustik das Phänomen, dass ein mit einer bestimmten Frequenz ausgesandtes akustisches Signal mit veränderter Frequenz und Wellenlänge reflektiert wird, wenn es auf ein bewegtes Teilchen trifft. In der medizinischen Diagnostik sind dies die Erythrozyten im Blutgefäß, die sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit auf den Schallkopf zu oder von ihm weg bewegen. Diese Frequenzänderung wird als Dopplerschiffrequenz (Δf) bezeichnet und hängt von der Sendefrequenz des Schallkopfes (f), der Schallgeschwindigkeit

im Gewebe (c , diese ist im Gewebe beinahe konstant 1540 m/s), der Flussgeschwindigkeit des Blutes (v) und dem Einschallwinkel (α) ab (38, 55).

Diese Abhängigkeit wird durch folgende mathematische Formel beschrieben:

$$\Delta f = \frac{2 \times f \times v \times \cos \alpha}{c}$$

(38)

Die empfangenen Dopplersignale setzen sich aus vielen Dopplerschiffrequenzen zusammen und ergeben so eine komplexe Wellenform. Wird die gemessene Information nun in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt, spricht man von *Spektraldopplerverfahren*. Unterschieden werden der CW-Doppler (Continuous Wave) und der PW-Doppler (Pulsed Wave) (38, 55, 69).

Beim **CW-Doppler** befinden sich im Schallkopf mindestens zwei piezo-elektrische Kristalle, einer der kontinuierlich sendet und einer der gleichzeitig die Echos empfängt. Der Vorteil ist, dass so auch hohe Flussgeschwindigkeiten eindeutig, ohne das sogenannte „Aliasing-Phänomen“ analysiert werden können. Jedoch ist mit diesem Verfahren keine tiefenselektive, räumliche Zuordnung möglich. Die Signale aller Gefäße, die im Dopplerstrahl liegen, werden als Mischsignal erfasst und können somit keinem bestimmten Gefäß zugeordnet werden. In der Geburtshilfe findet dieses Verfahren fast nur noch in der Echokardiografie Verwendung (38, 55, 69).

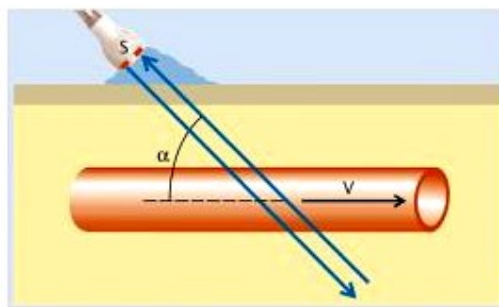


Abbildung 6 Prinzip CW-Doppler (69)

Beim **PW-Doppler** befindet sich im Schallkopf lediglich ein Kristall, der sendet und empfängt. Im B-Bild wird ein Messfenster (= sample volume) in das zu untersuchende Gefäß gelegt. Dadurch ist die Distanz zwischen Messort und Schallkopf bekannt. Diese wird mithilfe der gewählten Ultraschallgeschwindigkeit in einen Zeitfaktor umgerechnet. Der Kristall sendet nun einen Impuls, danach wird er sozusagen abgeschaltet, entsprechend dem berechneten Zeitfaktor und ignoriert so in der Zeit alle ankommenden Echos. Nach diesem Zeitintervall wird der Kristall auf Empfang geschaltet und empfängt die Echosignale. Die Zeit, in der der Kristall empfängt, hängt von der Messstrecke ab, die meist dem Gefäßdurchmesser entspricht. Durch dieses Funktionsprinzip wird die räumliche Zuordnung möglich. Nachteile sind die Zeitunterschiede zwischen Senden und Empfangen, die die maximale PRF (= Pulsrepetitionsfrequenz) tiefenabhängig machen, wodurch die maximal erfassbaren Dopplershifffrequenzen und somit die maximalen Flussgeschwindigkeiten begrenzt sind. Genannt wird diese Grenze „Nyquist-Limit“, nach welchem die maximale artefaktfrei darstellbare Dopplershifffrequenz nicht größer ist als die halbe PRF. Ist sie doch größer oder die PRF zu niedrig gewählt, kommt es zum erwähnten „Aliasing-Phänomen“. Dieses zeigt sich im Spektraldoppler dadurch, dass die maximale Dopplershifffrequenz in Gegenrichtung aufgetragen wird, im Farbdoppler kommt es zu einer Fehlfarbkodierung in der Gegenfarbe. Die maximale PRF ist abhängig von der Messtiefe. Je tiefer der Messort, desto länger auch die Wartezeit bis das Signal zum Schallkopf zurückkehrt und somit wird auch der Zeitabstand zwischen den Ultraschallpulsen größer. Mit zunehmender Tiefe verkleinern sich also die maximale PRF und damit die maximale ohne Aliasing erfassbare Δf . Die Flussgeschwindigkeiten, die in der Geburtshilfe gemessen werden, liegen aber meist im für den PW-Doppler erfassbaren Bereich (38, 55, 69).

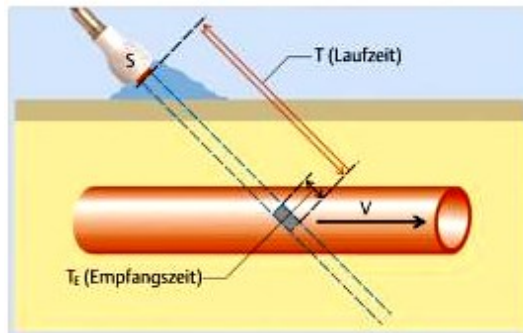


Abbildung 7 Prinzip PW-Doppler (69)

Entgegengesetzte Bewegungsrichtungen werden im Spektraldoppler als positiv (über der Nulllinie) oder negativ (unter der Nulllinie) und im Farbdoppler unterschiedlich farbkodiert dargestellt. Die gängigste Kodierungsvariante im Farbdoppler ist rot/blau (rot: Flussrichtung zum Schallkopf, blau: Flussrichtung vom Schallkopf weg), die Intensität der jeweiligen Farbe steht für die Flussgeschwindigkeit (Zu- oder Abnahme der Dopplerschiffrequenzen) (38, 55).

1.2.2.1 Indizes

Da der Winkel als Cosinus in die Dopplerformel eingeht, ist bei der Untersuchung ein Einschallwinkel von möglichst weit $< 90^\circ$ notwendig, ideal wäre nahe 0° , da bei senkrechtem Einfall kein Dopplersignal registriert wird. Winkelkorrekturen sind möglich, jedoch umso fehlerhafter, je größer der Einschallwinkel (Abb. 8).

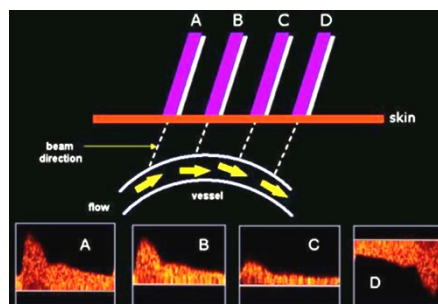


Abbildung 8 Abhängigkeit vom Einschallwinkel (70)

Um die Abhängigkeit vom Einschallwinkel zu reduzieren, werden im klinischen Alltag weniger Absolutgeschwindigkeiten gemessen und beurteilt, sondern die Flusskurven der Gefäße anhand von arteriellen bzw. venösen standardisierten Indizes interpretiert. Diese sind nahezu winkelnunabhängig, da sie ein Verhältnis beschreiben. Im Fall der Aa. uterinae finden vor allem der PI (Pulsatilitätsindex, nach Gosling und King 1977), der RI (Resistance-Index, nach Pourcelot 1974) und die S/D-Ratio (oft auch A/B-Ratio genannt, nach Stuart 1980) Verwendung (38, 65, 68, 69, 71).

Berechnet werden sie wie folgt, wobei S bzw. A für den systolischen Peak (höchster Punkt der Hüllkurve), D bzw. B für die enddiastolische Maximalfrequenz (niedrigster Punkt der Hüllkurve am Ende der Diastole) und T_{AMX} für das zeitliche Mittel der Maximalfrequenzen:

$$PI = \frac{S-D}{T_{AMX}} \quad (38) \qquad RI = \frac{S-D}{S} \quad (38) \qquad S/D = \frac{S}{D} \quad (38)$$

RI gibt an um wie viel das enddiastolische Maximum (D) gegenüber dem systolischen Maximum (S) abnimmt. Der RI wird umso größer, je höher der Gefäßwiderstand und somit je kleiner D wird. Als lineare Größe kann er Werte von 0 bis 1 annehmen. Bei geringem Widerstand gehen die Werte gegen 0, ein Sistieren des Blutflusses wird mit 1 angezeigt (38, 55, 68, 69, 71).

Die **S/D-Ratio** beschreibt das Verhältnis von systolischem Maximum und enddiastolischem Maximum. Sie nimmt einen exponentiellen Verlauf und kann Werte von 0 - ∞ annehmen (38, 55, 68, 69, 71).

Prinzipiell sind RI, S/D-Ratio und PI untereinander austauschbar, der **PI** ist jedoch der einzige der auch bei enddiastolischem Nullflow (in diesem Fall nimmt RI den Wert 1 an und die S/D-Ratio geht gegen ∞) noch differenzieren kann, zum Beispiel bei enddiastolischem bzw. frühdiastolischem Block, da er zusätzlich zu S und D noch T_{AMX} in die Berechnung mit einbezieht und somit Information über einen gesamten Herzzyklus geben kann. Der PI wird größer, je größer der Gefäßwiderstand und je geringer der Blutfluss werden. Ein Unterschied zwischen

PI und RI bzw. S/D-Ratio besteht jedoch erst bei größeren Widerständen, wodurch in den meisten Fällen alle 3 Indizes völlig problemlos je nach Vorliebe gewählt werden können (38, 55, 68, 69, 71).

Neben diesen Indizes wird die Strömungskurve auch optisch beurteilt, vor allem auf Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein eines **postsystolischen Notchings**. Dieses imponiert als Inzisur der Hüllkurve und entsteht durch reflektierte Pulswellen, die bei ausbleibender Vasodilatation der Spiralarterien persistieren und somit auf eine ungenügende Trophoblastinvasion hinweisen. Es wurden Versuche unternommen auch diese Beurteilung etwas zu standardisieren. Becker versuchte 2001 einen Notch-Index einzuführen, nach welchem ein Notch erst vorliegt, wenn der tiefste Punkt der Inzisur $> 5\%$ des mittdiastolischen Peaks beträgt (67). Becker et al. gaben 2010 Anlass darüber nachzudenken ob die Tiefe des Notch womöglich von Wert sei. Sie führten dazu einen Notch Index (NI) ein, definiert als $(C-D)/C$, wobei C für den postsystolischen Gipfel und D für den postsystolischen Tiefpunkt steht, und berichteten, dass durchschnittlich höhere NI-Werte gehäuft mit niedrigerem Geburtsgewicht einhergingen (9). Die Annahme, dass die Tiefe eines Notch womöglich genauso von Bedeutung sei wie der Notch selbst, bestärkte im Folgenden eine Studie von Takahashi et al., in der auch erstmals Referenzwerte angegeben werden, jedoch konnte sich dieser Index bisher nicht etablieren (72).

Ein *regelrechter Schwangerschaftsverlauf* ist zu Beginn gekennzeichnet durch hohe Pulsatilität, hohe systolische und niedrige diastolische Flussgeschwindigkeiten und somit auch hohe Indizes. Durch die Trophoblastinvasion werden die Spiralarterien umgebaut (14.-20. SSW.), aus einem Hochdruckgebiet wird ein Niederdrucksystem mit geringem Widerstand (Spiralarterien erweitern sich um das 30fache, Aa. arcuate um das 10fache und die Uterinarterien um das 1,5-3fache, damit fließen in der Minute um die 600 ml durch den intravillösen Raum), dies zeigt sich auch im Doppler. Die Widerstandsindizes, wie der PI, nehmen mit zunehmendem Gestationsalter ab, die diastolische Strömungsgeschwindigkeit nimmt zu. Bleibt diese Umwandlung aus, bleibt es auch in der zweiten Schwangerschaftshälfte bei hohen Indexwerten

durch bleibenden hohen Gefäßwiderstand und persistierendem Notching. In seltenen Fällen kann ein diastolischer Notch ohne pathologischen Hintergrund bis zur 26. SSW. persistieren. In der Regel jedoch, stehen erhöhte Indizes, Präsenz eines enddiastolischen Notches nach etwa der 17.SSW. und fehlende Differenz zwischen den Indexwerten der linken und der rechten Uterinarterie für erhöhten Widerstand im maternoplazentaren Kreislauf und somit für ein erhöhtes Risiko (55, 56, 68, 71, 73).

Angeregt durch die Blutflussklassen nach Laurin und Marsal zur einfach optischen Klassifikation der Flusskurve der fetalen Aorta, entstand 1997 der *Uterina-Score* von Sekizuka. Dieser unterscheidet 5 Klassen mit Bewertungen von 0 bis 4 Punkten und berücksichtigt PI bzw. RI und Präsenz oder Nichtpräsenz eines unilateralen oder bilateralen Notchings. Der Höchstwert von 4 Punkten steht dabei für bilaterale pathologische PI bzw. RI-Werte mit bilateralem Notching (67).

1.2.2.2 Risiken und Nebenwirkungen

Der Dopplerultraschall ist für die Pränataldiagnostik vor allem deshalb von so großer Bedeutung, weil bisher keine Hinweise auf Gewebeschädigungen entdeckt worden sind. Die mechanischen Effekte sind kaum nennenswert. Das durchschallte Gewebevolumen ist zwar sowohl beim CW- als auch beim PW-Doppler klein, jedoch wird beim CW-Doppler kontinuierlich Energie gesendet und beim PW-Doppler ist die Ultraschallimpulslänge weit länger als bei B-Bild oder M-Mode-Verfahren, weshalb beim Dopplerultraschall die thermischen Effekte nicht mehr immer vernachlässigt werden können. Für die Praxis gilt das sogenannte ALARA-Prinzip: „As low as reasonable achievable“, daher mit so niedriger Intensität wie möglich und so kurz wie nötig zu schallen (69).

1.2.3 Wissenschaftliche Grundlagen

Flussmessungen der Uterinarterien wurden in den letzten Jahren durch zahlreiche klinische Studien extensiv untersucht. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Untersuchungsmethode für sich allein in der Allgemeinbevölkerung eine schlechte prognostische Wertigkeit aufweist. Die Sensitivität ist für die frühe Form der Präeklampsie viel höher als für die späte Form, Crispi et al. berichteten von 47 % vs. 10 % (12). Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im III. Trimenon haben kaum prädiktiven Wert. In einer aktuellen Studie aus dem heurigen Jahr konnten mit Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im III. Trimenon bei einer FPR von 5 % für die intermediäre Form der Präeklampsie eine Detektionsrate von 32 % und für die späte Form eine Detektionsrate von 15 % erreicht werden, nach der Kombination mit der maternalen Anamnese stieg diese auf 49 % für die intermediäre Form und auf 37 % für die späte Form. Interessanterweise konnte für die späte Form mit der maternalen Anamnese allein eine höhere Detektionsrate erzielt werden als mit dem Uterinadoppler allein. Nachgewiesen werden konnte aber, dass erhöhte PI-Werte im III. Trimenon ein schlechteres maternales und fetales Outcome prognostizieren als normale PI-Werte (74).

1.2.3.1 I. Trimenon

Insgesamt wurde im Ersttrimesterscreening trotz teilweise vielversprechender Ergebnisse von niedrigeren Detektionsraten berichtet als im Zweittrimesterscreening. Die 1. prospektive Studie, um Patientinnen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer P/E/H bereits im I. Trimenon zu identifizieren, wurde 1997 von Harrington et al. durchgeführt. Vorher brachten bereits 1985 Giles et al. abnorme Dopplerflussmessungen der Uterinarterien mit abnormen Dopplerflussmessungen der Umbilikalarterie und fetalem Outcome in Zusammenhang. Harrington et al. berichteten von einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer P/E/H und einer IUGR bei erhöhtem RI und diastolischem Notching, was eine Welle von folgenden Studien nach sich zog. Unter den größeren waren 2001 Martin et al. (3045 Studienteilnehmerinnen), Gomez et al.

2005 (999 Teilnehmerinnen) und Pilalis et al. 2007 (1123 Teilnehmerinnen). Sie berichteten von Sensitivitäten zwischen 24 % und 33 %. Im Hinblick auf die Entwicklung der frühen Form der Präeklampsie konnten Sensitivitäten bis zu 50 % erreicht werden. Gomez et al. schallten als einzige transvaginal und nicht transabdominal, was erklären könnte, weshalb sie zwischen 11. und 14. SSW. progredient abnehmende PI-Werte registrierten. Gomez et al. evaluierten außerdem hinsichtlich der SIH, dem IUFT und der Totgeburt, mittlerweile wird jedoch davon ausgegangen, dass diese kaum mittels Uterinadoppler zu identifizieren sind. Pilalis et al. konnten auch 44 % der Fälle mit vorzeitiger Plazentalösung identifizieren. Alle 3 Studien beurteilten die Strömungsprofile der Uterinarterien mittels PI und gewähltem Cut-Off > 95. Perzentile und optisch auf ein bestehendes Notching. Der PPV war bei allen sehr schlecht (18, 65).

2008 führten Melchiorre et al. den Uterinadoppler zwischen 11. und 14. SSW. in 3058 Schwangeren durch, von denen 57 eine späte und 33 eine frühe Präeklampsie entwickelten. Sie berichteten von ähnlichen Ergebnissen wie ihre Vorgänger, vor allem von einer besseren prognostischen Wertigkeit in der Prädiktion der frühen Präeklampsieform. Bilaterales Notching wies eine hohe Sensitivität, niedrige Spezifität und wieder niedrigen PPV auf. Wurde als pathologisches Ergebnis ein RI > 90. Perzentile betrachtet, konnte ein NPV von 99,4 % berechnet werden, beim bilateralen Notching wurden lediglich 9,5 % erreicht. Somit bestärken die Ergebnisse dieser Studie wieder die Annahme, dass das frühe bilaterale Notching kaum geeignet ist als Screeningmethode, vor allem da es im ersten Trimester in den meisten Schwangerschaften physiologisch vorkommt (31).

In weiterer Folge wurde versucht die prognostische Wertigkeit des Uterinadopplers durch kombinierte Methoden mit verschiedenen Biomarkern zu verbessern. Gute Ergebnisse konnten vor allem durch Miteinbeziehung von PAPP-A erzielt werden. Nicolaidis et al. berichteten in einer Fall-Kontroll-Studie 90 % der P/E/H-Fälle bei einer FÜR von 9 % identifiziert gekonnt zu haben, leider war die Fallzahl sehr klein. Ein systematisches Review von Kuc et al. konnte zeigen, dass die gängigsten Biomarker (ADAM12, freies β -hCG, Inhibin A, Activin A, PP13, PIGF und PAPP-A) allein nur niedrige prädiktive Werte haben, die Kombination mehrerer Marker konnte die prognostische Wertigkeit jedoch, wie erwartet,

erhöhen. Dabei wurden die besten Ergebnisse mit der Kombination aus folgenden fünf Markern erzielt: Inhibin A, PlGF, PAPP-A, Uterinadoppler und maternale Charakteristika, gemessen alle zwischen 8+0 und 14+0 SSW. (30, 75-78).

1.2.3.2 II. Trimenon

Der Uterinadoppler wird experimentell zur Prädiktion der IUGR seit Mitte der 1980er Jahre eingesetzt, die erste große Studie zur Prädiktion von P/E/H wurde 1990 von Steele et al. veröffentlicht. Sie führten Doppleruntersuchungen der Uterinarterien bei 1014 Schwangeren in der 18. SSW. durch. Patientinnen mit abnormem Untersuchungsergebnis ($RI > 0.58$) wurden zur erneuten Doppleruntersuchung in der 24. SSW. bestellt. Als pathologisches Ergebnis werteten sie persistierende abnorme RI-Werte. Sie berichteten von einer Sensitivität von 63 % (65). Studien in den darauffolgenden Jahren berichteten für die frühe Form der Präeklampsie von Detektionsraten von bis zu 90 %, für die frühe IUGR des Feten bis zu 83 %. Weitaus niedrigere Detektionsraten wurden bei Miteinbeziehung aller Präeklampsiefälle erreicht, für die späte Form nur um die 22 %. Yu et al. konnten die Detektionsrate für die frühe Präeklampsieform durch Kombination mit dem MAD und der Anamnese bei einer FPR von 10 % auf 100 % steigern. Für die späte Form konnte trotz der Kombination bei einer FPR von 10 % nur eine Detektionsrate von 56 % erreicht werden. Kleinrouweler et al. fanden in einer Metaanalyse, dass unter den Dopplerindizes den besten prädiktiven Wert die Kombination aus erhöhtem PI bzw. RI und bilateralem Notching aufweist, welcher noch aufgebessert werden kann durch Miteinbeziehung des mütterlichen BMI und mütterlichen Blutdrucks (65, 79-81).

Sensitivität und PPV des Uterinadoppler im II. Trimenon wurden und werden versucht mittels zusätzlicher Messung zahlreicher Biomarker im maternalen Serum aufzuwerten. Darunter befanden sich in den letzten Jahren vor allem PAPP-A, PP13, Inhibin, Activin, freies β -hCG, ADAM-12, PlGF, sFLT-1 und Homocystein. Die β -hCG-Spiegel unterscheiden sich in präeklampsischen Schwangerschaften kaum von normalen Schwangerschaften. Enttäuschend war auch die Verwendung von PP13-Serumspiegeln aus dem II. Trimester. Zu

vielversprechenden Ergebnissen führte die Kombination aus Uterinadoppler + Activin + PP13, wobei PP13 zu diesem Ergebnis wohl nicht viel beigetragen hat. Leider beinhaltete diese Studie lediglich fünf P/E/H-Fälle, Studien in größeren Populationen sind jedoch schwierig, da Activin kein Bestandteil von Routinescreeninguntersuchungen ist, weder im 1. noch im II. Trimester. Hingegen lieferten sowohl die Kombination aus PP13 aus dem I. Trimenon mit Uterinadoppler im II. Trimenon (Sensitivität 74 % für alle und 79 % für die frühen Präeklampsiefälle), als auch PAPP-A aus dem I. Trimester mit Uterinadoppler im II. Trimester (Sensitivität 76 % für alle Präeklampsiefälle) gute Ergebnisse. 2008 konnte die Gruppe um Spencer et al.. mit der Kombination aus Uterinadoppler und ADAM-12 von einer Detektionsrate von 66 % berichten. Ebenfalls 2008 veröffentlichten Crispi et al.. ihre Untersuchungsergebnisse zur prognostischen Wertigkeit von PIGF, sFLT-1 und Uterinadoppler, gemessen jeweils in der 24. SSW. nachdem sie 2006 bereits über erhöhte Plasmaspiegel von PIGF und sFLT-1 in Patientinnen mit folgender Early-onset Präeklampsie berichteten. Mit einer Sensitivität von 89,5 % für die Kombination von Uterinadoppler (PI) und PIGF, konnten sie gute Ergebnisse in der Prädiktion der frühen Präeklampsie bzw. IUGR erzielen, jedoch war das Ergebnis hinsichtlich der späten Formen mit Sensitivitäten unter 11 % ernüchternd. Guven et al.. evaluierten die Wertigkeit einer Kombination aus Uterinadoppler und Homocystein-Plasmaspiegel. Ein signifikanter Unterschied in den Homocysteinspiegeln bei pathologischem und bei unauffälligem Dopplerergebnis konnte nicht festgestellt werden (12, 82-87).

1.2.3.3 Serielle Messungen in I. und II. Trimenon

2008 veröffentlichten Plasencia et al. eine prospektive Studie, durchgeführt in einem unselektierten Kollektiv mit 3107 Teilnehmerinnen, in der sie den Wert von seriellen Dopplerflussmessungen der Uterinarterien evaluierten. Gemessen wurde beidseits der PI im I. Trimenon (11+0-13+6 SSW.) und im II. Trimenon (21+0-24+6 SSW.). Mit maternaler Anamnese und dem PI aus dem I. Trimenon konnte eine Detektionsrate von 90,9 % für die frühen Präeklampsiefälle erreicht werden, bei einer FPR von 15%. Wurde in die Berechnungen das Verhältnis von den PI-

Werten im II. Trimenon zu den PI-Werten im I. Trimenon miteinbezogen, konnte die FPR auf 5 % gesenkt werden. Ernüchternd wieder die Detektionsrate für die späte Präeklampsieform: 46 % bei einer FPR von 10 % (13).

Auch Napolitano et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie in einem heterogenen Kollektiv aus 3560 Schwangeren von der besten prognostischen Wertigkeit bei Verwendung der Differenz aus dem Mittelwert des PI im zweiten Trimester und dem Mittelwert des PI im ersten Trimester (88).

1.2.3.4 Hochrisikokollektiv

Alle erwähnten Studien wurden in einem heterogenen, unselektierten bzw. im Niedrigrisikokollektiv durchgeführt. Diese konnten zwar oft von einer hohen Spezifität und einem guten NPV berichten, jedoch blieb der PPV weit unter den Erwartungen. Das Abschneiden des Uterinadoppler als Screeningtest hängt von der Prävalenz im jeweiligen Kollektiv ab, weshalb man sich vom Anwenden der Methode in Hochrisikokollektiven bessere Ergebnisse erwartet (65).

Hershkovitz et al. und Axt-Fliedner et al. evaluierten den Uterinadoppler im II. Trimester. Axt-Fliedner et al. schlossen Patientinnen mit chronischer Hypertonie, Z. n. P/E/H, Z. n. IUGR, Z. n. IUFT, Z. n. vorzeitiger Plazentalösung mit ein. Sie berichteten von einer Sensitivität von 75 % hinsichtlich der Entwicklung einer P/E/H und 71 % hinsichtlich der IUGR (89). Einschlusskriterien bei Hershkovitz et al. waren: Z. n. P/E/H, chronische Hypertonie, Thrombophilie.

Bats et al. evaluierten den Uterinadoppler im I. Trimester. Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV für P/E/H und/oder IUGR waren 75 %, 75 %, 42,9 % und 92,3 %. Sie beschlossen auch die prognostische Wertigkeit eines im II. Trimester durchgeführten Uterinadoppler zu evaluieren: Sensitivität 50 %, Spezifität 90,4 %, PPV 50 % und NPV 90,5%. In ihre Studie schloss die Gruppe ausschließlich Patientinnen mit einem Antiphospholipidsyndrom ein, welches nach einem IUFT diagnostiziert wurde (90).

Der Vergleich von Studien, die in Hochrisikokollektiven durchgeführt wurden, stellt sich als schwierig dar, da das Hochrisikokollektiv unterschiedlich definiert wird.

1.3 Ziel vorliegender Arbeit

Ziel der Arbeit war die Neuevaluierung der prognostischen Wertigkeit serieller Doppleruntersuchungen der Aa. Uterinae im II. Trimenon im Hinblick auf Entwicklung einer Präeklampsie, Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms in einer Hochrisikogruppe, i. e. Z. n. P/E/H. Es ist mittlerweile allgemein bekannt, dass der prognostische Wert hinsichtlich der Entwicklung einer P/E/H für diese Untersuchungsmethode in der Normalbevölkerung kaum Aussagekraft aufweist. Die Arbeit soll aufzeigen wie es sich mit positivem und negativem prädiktivem Wert, Sensitivität und Spezifität für die Untersuchungsmethode in Hochrisikoschwangerschaften verhält. Zum Vergleich zu anderen Hochrisikogruppen, wurden Patientinnen mit chronischer Hypertonie (Risiko 15-40 % (46)) ausgesucht. Da Frauen, die bereits eine P/E/H durchlitten haben, ein besonders hohes Risiko (in der Literatur werden Zahlen von 11,5-65 % (46) angegeben) für die erneute Entwicklung dieser Erkrankung aufweisen, scheint die Behauptung, dass die vorgestellte Untersuchungsmethode der seriellen Dopplerflussmessungen der Aa. uterinae in identifizierten Z. n. P/E/H-Schwangerschaften einen besonders hohen positiven bzw. negativen Vorhersagewert aufweist, durchaus als logische Schlussfolgerung annehmbar.

Als Nebenzielgröße soll angegeben werden, bei wie vielen Patientinnen ein pathologisches Doppleruntersuchungsergebnis bereits im I. Trimenon nachweisbar war.

2 Methoden und Patientinnen

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an der Geburtshilflichen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Graz, die von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt wurde (25-053 ex 12/03).

Die Literatursuche erfolgte über die Literaturdatenbanken PubMed und OvidSP (Medline, Embase, Cochrane). Keywords: uterine artery doppler, notching, predictive value, preeclampsia, eclampsia, high risk pregnancies. Nach einer groben Vorauswahl, wurden die relevant erscheinenden Artikel mit Augenmerk vor allem auf die folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien selektiert:

- Aktualität – Publikation 2007 bis Jänner 2013
- Vergleichbares Patientinnenkollektiv
- Relevanz für die Fragestellung dieser Arbeit
- Fallzahl
- Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Ergebnisse
- Augenmerk auf die vorgestellte Untersuchungsmethode (es soll die prognostische Wertigkeit allein der seriellen Dopplerflussmessungen evaluiert werden, nicht die Kombination mit anderen prädiktiven Methoden)

Suchprotokoll:

Tabelle 1 Suchprotokoll

Suchinstrument	Sucheingabe	Treffer
PubMed	Uterine artery AND doppler AND preeclampsia	180*
PubMed	Uterine artery doppler AND eclampsia	149
PubMed	Uterine artery doppler AND high risk pregnancies	62
PubMed	Uterine artery doppler AND women with previous preeclampsia	16
PubMed	Uterine artery doppler AND normal pregnancies	110
PubMed	Uterine artery doppler AND predictive value AND normal pregnancies	8
PubMed	Uterine artery doppler AND predictive value AND high risk pregnancies	21
PubMed	Uterine artery doppler AND notch	28
PubMed	Uterine artery doppler AND risk develop preeclampsia	17
PubMed	Preeclampsia AND notch	25
PubMed	Uterine artery doppler AND hypertensive disorders	21
OvidSP	Uterine artery doppler AND high risk pregnancies	124
OvidSP	Uterine artery doppler AND hypertensive disorders	186
OvidSP	Uterine artery doppler AND predictive value AND preeclampsia	187
OvidSP	Uterine artery doppler AND women with previous preeclampsia	12
OvidSP	Uterine artery doppler AND predictive value AND normal pregnancies	52
OvidSP	Uterine artery doppler AND predictive value AND high risk pregnancies	46
OvidSP	Uterine artery doppler AND risk develop preeclampsia	3
OvidSP	Uterine artery doppler AND notch	241
OvidSP	Preeclampsia AND uterine artery doppler AND notching	139

(* alle Suchdurchgänge mit Filter „nur in den letzten 5 Jahren publizierte Arbeiten“)

2.1 Patientinnenauswahl

Insgesamt wurden 1207 Patientenfälle durchgesehen, Patientinnen, die allesamt zwischen 2006 und Juni 2012 an der Abteilung für Geburtshilfe des Grazer Universitätsklinikums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ambulant oder stationär in Behandlung waren und somit auch in den Patienteninformationssystemen PIA und open Medocs dokumentiert wurden.

Die Patientinnen wurden nach zwei Schritten ausgewählt. Als ersten Schritt wurden all diejenigen Patientinnen zusammengetragen, die zwischen den Jahren 2006 und Juni 2012 die Hypertonieambulanz besucht haben. In einem zweiten Schritt wurde das Patienteninformationssystem PIA auf folgende Schlagworte durchsucht: chronische Hypertonie, Hypertonie in der Familienanamnese, Hypertonie in der Eigenanamnese, leichte Präeklampsie, schwere Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, Pfropfpräeklampsie, SIH, Z. n. Präeklampsie, Z. n. Eklampsie, Z. n. HELLP-Syndrom. Aus diesen zwei Schritten gingen die 1207 Patientinnen hervor, die in Microsoft-Excel™ gesammelt wurden. Unter diesen Patientinnen waren viele nicht schwanger, zum Beispiel Patientinnen, die lediglich zur Beratung die Hypertonieambulanz aufsuchten. Diese wurden ausgesondert, da sie das Einschlusskriterium „zum Zeitpunkt der Untersuchung schwanger“ nicht erfüllten. Weitere Einschlusskriterien waren:

- Doppleruntersuchungen der Uterinarterien wurden zumindest im I. und/oder II. Trimenon an der Klinik durchgeführt und dokumentiert
- Die Patientin erfüllt die Kriterien für eine oder beide Gruppen (siehe unten)

Außerdem mussten Patientinnen, die nicht an der Klinik entbunden haben, aufgrund fehlender Daten zur Geburt, ausgeschlossen werden. So blieben 139 Patientinnen über, die alle für diese Studie erforderlichen Einschlusskriterien erfüllten und somit einer der zwei Gruppen zugeteilt werden konnten.

Gruppe 1 (Z. n.) setzt sich aus Patientinnen zusammen, die bereits in einer früheren Schwangerschaft eine Präeklampsie, Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom entwickelt haben und somit hinsichtlich einer Entwicklung einer P/E/H zur Hochrisikogruppe gehören. Andere bekannte Risikofaktoren für die

Entwicklung einer P/E/H, wie Adipositas, DM, Thrombophilie, Nierenerkrankungen oder immunologische Erkrankungen, wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Gruppe 2 (C. H.) stellt die Vergleichsgruppe dar. Ihr wurden Patientinnen zugeteilt, die einen präexistenten und somit schwangerschaftsunabhängigen Hypertonus aufgewiesen haben. Auch in Gruppe 2 wurden andere Risikofaktoren für die Entwicklung einer P/E/H nicht berücksichtigt.

Patientinnen, die sowohl die Einschlusskriterien für Gruppe 1 als auch die Einschlusskriterien für Gruppe 2 erfüllten, wurden der Gruppe 1 zugeteilt.

2.2 Erhobene Daten

Mütterliche Anamnese und Risikofaktoren

Tabelle 2 Mütterliche Anamnese und Risikofaktoren

<i>Alter</i>	Jahre	
<i>RR systolisch</i>	mmHg	Höchster ambulant gemessener Wert
<i>RR diastolisch</i>	mmHg	Höchster ambulant gemessener Wert
<i>Chronischer Hypertonus</i>	Ja/nein	
<i>Z. n. Präeklampsie</i>	Ja/nein	
<i>Z. n. Eklampsie</i>	Ja/nein	
<i>Z. n. HELLP-Syndrom</i>	Ja/nein	
<i>Adipositas</i>	Ja/nein	BMI > 30 kg/m ²
<i>Vorbestehender DM</i>	Ja/nein	
<i>Immunologische Erkrankung</i>	Ja/nein	
<i>Renale Erkrankung</i>	Ja/nein	
<i>Nikotinabusus</i>	Ja/nein	
<i>PI rechts, I. Trim.</i>	Wert	Höchster gemessener Wert
<i>PI links, I. Trim.</i>	Wert	Höchster gemessener Wert
<i>PI rechts, II. Trim.</i>	Wert	Höchster gemessener Wert
<i>PI links, II. Trim.</i>	Wert	Höchster gemessener Wert
<i>Notch rechts, I. Trim.</i>	Ja/nein	
<i>Notch links, I. Trim.</i>	Ja/nein	
<i>Notch rechts, II. Trim.</i>	Ja/nein	
<i>Notch links, II. Trim.</i>	Ja/nein	

Mütterliches Outcome

Tabelle 3 Mütterliches Outcome

<i>SIH</i>	Ja/nein	
<i>Leichte Präeklampsie</i>	Ja/nein	
<i>Schwere Präeklampsie</i>	Ja/nein	
<i>Eklampsie</i>	Ja/nein	
<i>HELLP-Syndrom</i>	Ja/nein	
<i>Pfropf-Präeklampsie</i>	Ja/nein	
<i>Proteinurie</i>	Ja/nein	
<i>Geburtszeitpunkt</i>	SSW. + Tag *	
<i>Geburtsmodus</i>	Spontan	Vaginale Entbindung nach spontanem Geburtsbeginn und ohne operative Geburtsbeendigung
	Abdominal operativ	Abdominale operative Entbindung mittels primärer (vor Geburtsbeginn) oder sekundärer (unter der Geburt notwendig werdend) Sectio
	Vaginal operativ	Vaginale operative Geburtsbeendigung mittels Vakuumextraktion (Saugglocke) oder Forceps (Geburtszange)

* Gestationsalter wurde vom ersten Tag der letzten Menstruation errechnet und durch Messung der Scheitelsteißlänge bestätigt bzw. korrigiert

Kindliches Outcome

Tabelle 4 Kindliches Outcome

<i>Gemini</i>	Ja/nein	
<i>IUFT</i>	Ja/nein	> 20. SSW. Gewicht > 500 g
<i>IUGR</i>	Ja/nein	< 10. Perzentile
<i>Frühgeburt</i>	Ja/nein	< 37. SSW.
<i>Asphyxie</i>	Ja/nein	
<i>Tod</i>	Ja/nein	Versterben des Neugeborenen pp.

2.3 Untersuchungsmethode

Die Dopplersonographie der beiden Uterinarterien wurde bei allen Patientinnen im I. und/oder im II. Trimenon durchgeführt. Um Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der gewonnenen Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten, werden die Patientinnen im Folgenden neben der Zuteilung zu den zwei Gruppen, Gruppe 1 = Z. n. P/E/H und Gruppe 2 = C. H., zusätzlich auf vier Untersuchungspopulationen verteilt.

Dabei bedeutet die Abkürzung Tr1 lediglich, dass bei der Patientin Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon durchgeführt wurden. Dies sagt jedoch nichts darüber aus, ob die Messungen außerdem auch im II. Trimenon durchgeführt wurden oder eben nicht. Wurden die Messungen in einem Trimenon nicht nur einmalig sondern mehrmalig durchgeführt, floss das Messergebnis jener Untersuchung in die Studie, die zeitlich gesehen die mittlere war.

Tr2 beinhaltet dementsprechend Patientinnen, bei denen Dopplermessungen, einmalig oder mehrmalig, im II. Trimenon durchgeführt wurden. Es handelt sich dabei um die Hauptuntersuchungspopulation, da ja vordergründig evaluiert werden soll, wie es sich mit dem prognostischen Wert der Untersuchungsmethode, angewendet im II. Trimenon, verhält.

In Tr1 oder Tr2 findet man Patientinnen bei den Doppleruntersuchungen entweder nur im I. Trimenon oder nur im II. Trimenon vorgenommen wurden.

Die Bezeichnung Tr1 und Tr2 beschreibt schließlich die Untersuchungsgruppe, bei der Dopplermessungen sowohl im I. als auch im II. Trimenon durchgeführt wurden.

2.3.1 Untersuchungsgerät

Die Untersuchungen wurden mit dem **Voluson E8** der Firma GE Healthcare durchgeführt, das in der Geburtshilfe und Pränataldiagnostik europaweit zu den

meistverwendeten Geräten zählt. Für Flussmessungen der Uterinarterien ist bei diesem Gerät vor allem der HD-Flow von Bedeutung, eine bidirektionale Powerdopplerfunktion, die für höhere Sensitivität bei Strömungsdarstellungen sorgt und außerdem den Überschreibungseffekt reduziert. Von den Schallköpfen wurde ausschließlich der Konvexscanner (6 MHz hochauflösende RM6C abdominal Matrix Sonde) verwendet (91). In dieser Schallkopfkonstruktion sind die Piezokristalle bogenförmig angeordnet, wodurch das gute Auflösungsvermögen eines Linearscanners mit dem weiten Gesichtsfeld eines Sektorscanners verbunden werden kann (91, 92).

2.3.2 Messtechnik

Die Dopplermessungen beider Uterinarterien wurden von erfahrenen Untersucherinnen und Untersuchern nach den aktuellen, standardisierten Empfehlungen der Fetal Medicine Foundation in London (unter der Leitung von Prof. Kypros Nicolaides) durchgeführt (70).

Verwendet wurde ein gepulster Spektraldoppler. Das Messfenster wurde auf 2 Millimeter festgelegt. Nach Vergrößerung des zu untersuchenden Bereichs wurde unter möglichst kleinem Insonationswinkel und Zuschaltung des Farbdopplers die jeweilige Uterinarterie aufgesucht. Nach Empfehlungen der DGGG sollte der Insonationswinkel 60° nicht überschreiten (93). Nach Möglichkeit, sollten die Messungen der A. uterina immer direkt an der Abzweigung von der A. iliaca erfolgen, noch bevor sie sich in Ramus ascendens und Ramus descendens aufzweigt, um zu vermeiden, dass versehentlich die Aa. arcuatae zur Messung herangezogen werden, was zu einer Unterschätzung des Gefäßwiderstands führen würde (7). Alle Untersucherinnen und Untersucher wurden hingewiesen darauf besonders zu achten.

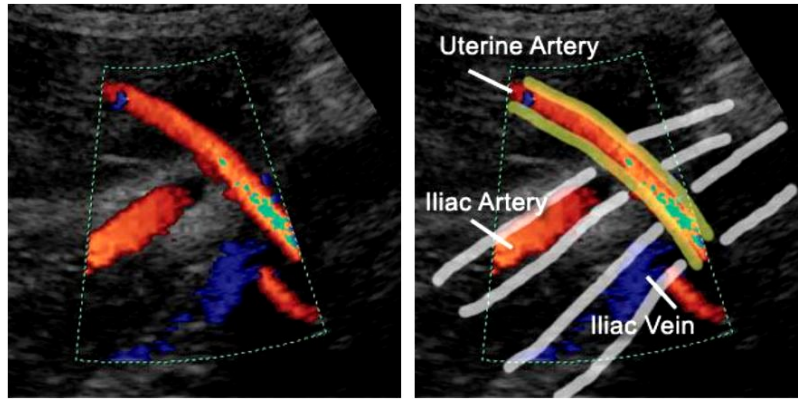


Abbildung 9 Messort im II. Trim. an der Überkreuzung mit der A. iliaca interna (70)

2.3.2.1 Neue Messtechnik im I. Trimenon

Seit der prospektiven Studie von Lefebvre et al. aus dem Jahr 2012, die von hoch signifikanten Ergebnissen berichten konnte, wird empfohlen im I. Trimenon die Messungen statt an der Überkreuzung mit der A. iliaca externa, im Sagittalschnitt im aufsteigenden Ast der jeweiligen Uterinarterie in Höhe des inneren Muttermunds durchzuführen (Abb. 10). Die 81 Studienteilnehmerinnen wurden alle von demselben Untersucher geschallt. Dieser konnte im I. Trimenon am neuen Messort bei allen Teilnehmerinnen (100 %) beidseitig zufriedenstellende Messungen durchführen, am alten nur bei 50 (62 %). Die Studie konnte auch zeigen, dass Messungen an der Überkreuzung mit der A. iliaca externa zu niedrigeren PI-Werten führen (34).

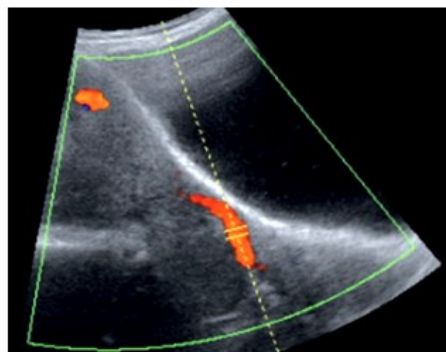


Abbildung 10 Messort im I. Trim. in Höhe des inneren Muttermunds (34)

Die Messungen, die in vorliegender Studie evaluiert werden, wurden allesamt an der Überkreuzung der Uterinarterie mit der A. iliaca externa durchgeführt, da zu der Zeit noch die alten Empfehlungen aktuell waren. Die neuen Empfehlungen für die Durchführung der Untersuchungsmethode im I. Trimenon beruhen vordergründig auf der besprochenen Studie von Lefebvre et al., die erst 2012 publiziert worden ist.

Um die Untersuchungsergebnisse nachvollziehbar darstellen zu können, wurde das Erfassen von mindestens drei artefaktfreien, aufeinanderfolgenden Wellenformen als unerlässlich vorausgesetzt.

Anhand der gewonnenen Flusskurven, wurde visuell das Vorhandensein eines enddiastolischen Notchings beurteilt (Abb. 11).

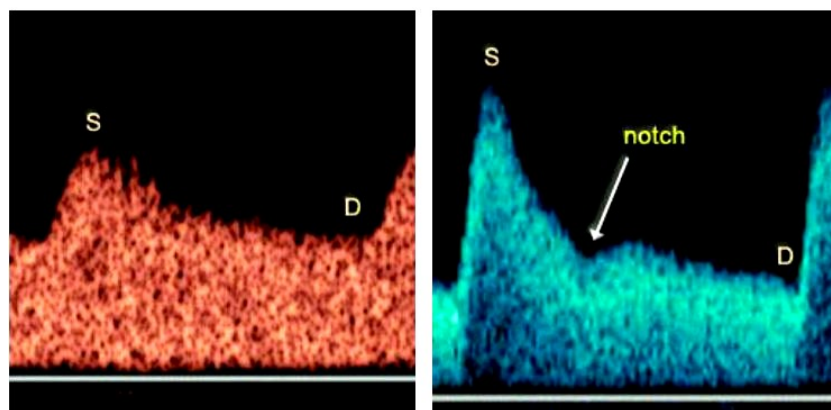


Abbildung 11 Links: normales Dopplerflussprofil; Rechts: pathologisch mit Notching (70)

Gemessen wurde der Pulsatilitätsindex (PI). Erhöhte PI-Werte wurden in den meisten Studien der letzten Jahre als PI-Werte > 95 . Perzentile definiert. Aktuell wird auf Kongressen weltweit über einen standardisierten Cut off Wert diskutiert, eine klare Empfehlung wurde bisher aber noch nicht herausgegeben. Vorliegende Studie geht von einem Grenzwert ≥ 95 . Perzentile, i. e. ≥ 2.5 aus, jedoch ist bei der Interpretation unserer PI-Werte aufgrund uneinheitlicher Datengrundlage Vorsicht geboten (nähere Erläuterungen siehe Diskussion unter 5.2).

2.3.3 Statistische Datenanalyse

Um die indirekt personenbezogene Datenverarbeitung zu ermöglichen, erfolgte eine Verschlüsselung mittels fortlaufender Nummer.

Die Daten von 139 Patientinnen wurden in einer Exceltabelle gesammelt. Zugeteilt der Kontroll- oder der Hochrisikogruppe, wurden alle 139 Fälle, hinsichtlich der Häufigkeit und des Zeitpunkts der Untersuchungen, weiter auf die beschriebenen vier Untersuchungspopulationen unterteilt. Diese weitere Unterteilung dient der Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der gewonnenen Ergebnisse, da von Messungen der Uterinarterien im I. Trimenon nicht unbedingt dasselbe erwartet wird wie von Messungen im II. Trimenon. Außerdem konnte dadurch, wohlgermerkt als Nebenzielgröße, angegeben werden bei wie vielen Patientinnen ein nachgewiesenes pathologisches Ergebnis im II. Trimenon bereits im I. Trimenon vorhanden war. Die statistische Auswertung der gewonnenen Ergebnisse wurde mithilfe von SPSS 20 (SPSS Inc. Chicago, Il.) durchgeführt.

Zur Evaluierung der prognostischen Wertigkeit wurden Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet. Sensitivität und Spezifität bestimmen die Validität eines diagnostischen Tests. Die Validität zählt neben der Reliabilität zu den Gütekriterien diagnostischer Verfahren. Der PPV und der NPV sind Vorhersagewerte, das sind die Wahrscheinlichkeiten, dass das Testergebnis den richtigen Krankheitsstatus anzeigt. Im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität sind diese abhängig von der Prävalenz. So kann der PPV auch bei hoher Sensitivität und hoher Spezifität sehr niedrig sein, wenn die Prävalenz niedrig ist (15).

Sensitivität: auch *Richtig-Positiv-Rate*; ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass der Test bei einer kranken Person richtig (positiv) reagiert; ergibt sich aus der Anzahl der Erkrankten mit positivem Testergebnis durch die Anzahl aller Erkrankten; ist die Sensitivität eines Tests hoch, wird er kaum Kranke übersehen (15, 94).

Spezifität: auch *Richtig-Negativ-Rate*; ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht-erkrankte Person ein richtiges (also negatives) ,Testergebnis bekommt;

ergibt sich aus der Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis durch die Anzahl aller Gesunden; eine hohe Spezifität bedeutet, dass der Test einen Gesunden kaum als erkrankt fehlklassifizieren wird (15, 94).

PPV: positive predictive value (positiver prädiktiver Wert/Vorhersagewert); Wahrscheinlichkeit, erkrankt zu sein, *nachdem* das positive Testergebnis vorliegt, wird daher auch „*a-posteriori-Wahrscheinlichkeit*“ genannt. Der PPV steigt mit zunehmender Prävalenz.

Die Prävalenz hingegen bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, erkrankt zu sein, *bevor* das Testergebnis bekannt ist, weshalb sie oft auch als „*a-priori-Wahrscheinlichkeit*“ bezeichnet wird (15).

NPV: negative predictive value (negativer prädiktiver Wert/Vorhersagewert); Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung nicht vorliegt, wenn das Testergebnis negativ ist. Der NPV sinkt, wenn die Prävalenz steigt (15).

2.3.4 Kriterien für die Diagnose einer P/E/H

Zur Krankheits-/Symptomengruppe P/E/H wurden die leichte Präeklampsie, die schwere Präeklampsie, die Eklampsie, die Pfropfpräeklampsie und das HELLP-Syndrom gezählt. SIH und chronischer Hypertonus gehören nicht in diese Gruppe.

Leichte Präeklampsie: RR > 140–160/90-110 mmHg, Proteinurie 0,3–5 g/24 h

Schwere Präeklampsie: RR > 160/110 mmHg, Proteinurie > 5 g/24 h oder Oligurie < 0,4 l/24 h, Thrombozytopenie, erhöhte Leberenzyme, Serumkreatinin erhöht, neurologische Symptome, Oberbauchschmerz oder intrauterine Wachstumsrestriktion des Feten

Eklampsie: zusätzlich Auftreten von Krampfanfällen ohne andere mögliche Ursache

HELLP-Syndrom: erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie > 100.000/ μ l

Pfropfpräeklampsie: präexistenter Hypertonus, RR > 140/90 mmHg, Proteinurie > 0,3 g/24 h

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenzuteilung

Insgesamt befasst sich die Arbeit mit den Daten von 139 Studienteilnehmerinnen, die in den Jahren 2006 bis Juni 2012 gesammelt wurden.

Tabelle 5 Studienteilnehmerinnen pro Jahr

		Gruppe		Gesamt
		Z. n.	C. H.	
Jahr	2006	4	10	14
	2007	6	3	9
	2008	10	9	19
	2009	11	16	27
	2010	11	15	26
	2011	14	18	32
	2012	5	7	12
	Gesamt	61	78	139

Diese wurden zwei Gruppen zugeteilt.

Tabelle 6 Studienteilnehmerinnen pro Gruppe

	Häufigkeit	Prozent
Z. n.	61	43,9
C. H.	78	56,1
Gesamt	139	100,0

3.1.1 Gruppe 1 = Z. n.

Sie beinhaltet Patientinnen mit P/E/H in der geburtshilflichen Anamnese (n=61). Ob die Patientinnen über zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer P/E/H, wie etwa Adipositas, Autoimmunerkrankungen oder renale Erkrankungen, verfügen, wurde zwar anamnestisch erfragt und dokumentiert, jedoch in dieser Studie nicht weiter ausgewertet.

3.1.2 Gruppe 2 = C. H.

Zum Vergleich mit einer weiteren Hochrisikogruppe wurden Patientinnen herangezogen, bei denen ein chronischer, daher präexistenter, Hypertonus bekannt war oder an der Klinik diagnostiziert wurde. Diese stellt Gruppe 2 (C. H.) dar (n=78). Ebenso wie bei Gruppe 1, wurden zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie erfragt und dokumentiert, jedoch nicht ausgewertet. Ausnahme stellt natürlich der bedeutende Risikofaktor Z. n. P/E/H dar, der jedoch Haupteinschlusskriterium für die Gruppe 1 dieser Studie war.

Patientinnen, die sowohl die Haupteinschlusskriterien für Gruppe 1, Zustand nach P/E/H und für Gruppe 2, chronischer Hypertonus, erfüllten, wurden der Gruppe 1 (Z. n.) zugeteilt.

3.1.3 Merkmale Alter und Blutdruck im Gruppenvergleich

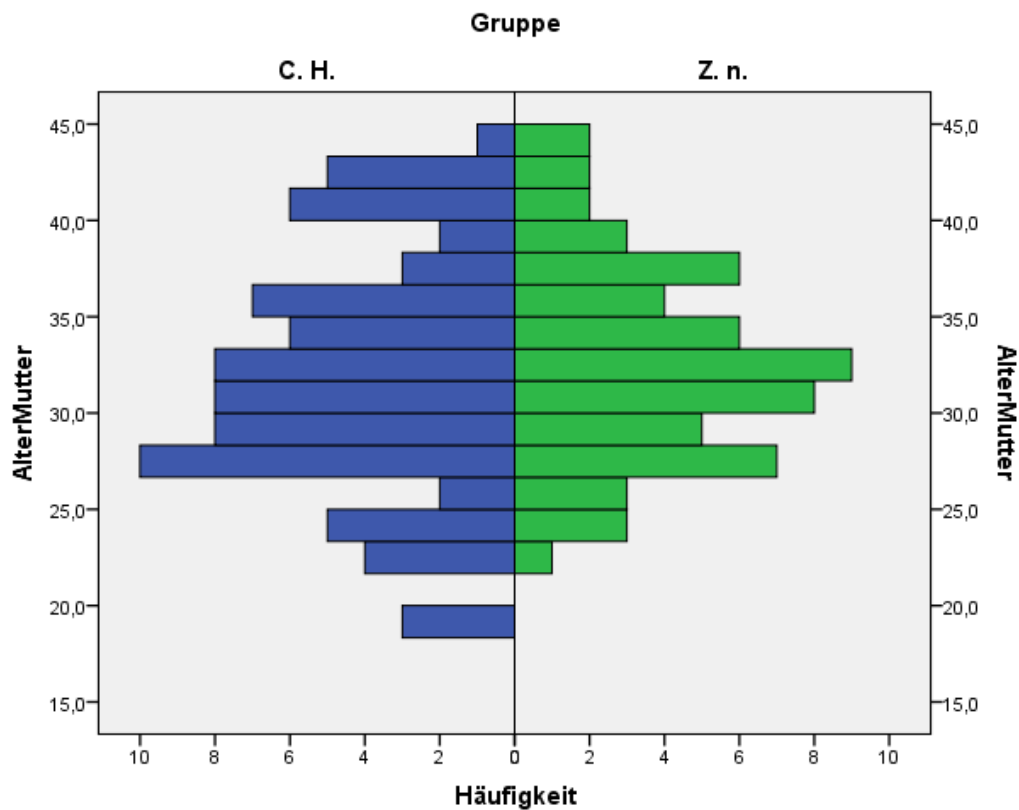


Abbildung 12 Merkmal Alter im Gruppenvergleich

Kaum signifikante Unterschiede zeigte die Altersverteilung zwischen den Gruppen.

In der Gruppe Z. n. betrug der Mittelwert 32,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,1 Jahren. Das Minimalalter war 23,1 Jahre, Maximum 44,1 Jahre, der Median lag bei 32,9 Jahren.

Der Mittelwert in der Gruppe C. H. betrug 31,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,3 Jahren. Das Minimum lag bei 18,4 Jahren, das Maximum bei 44,5 Jahren und der Median bei 31,5 Jahren.

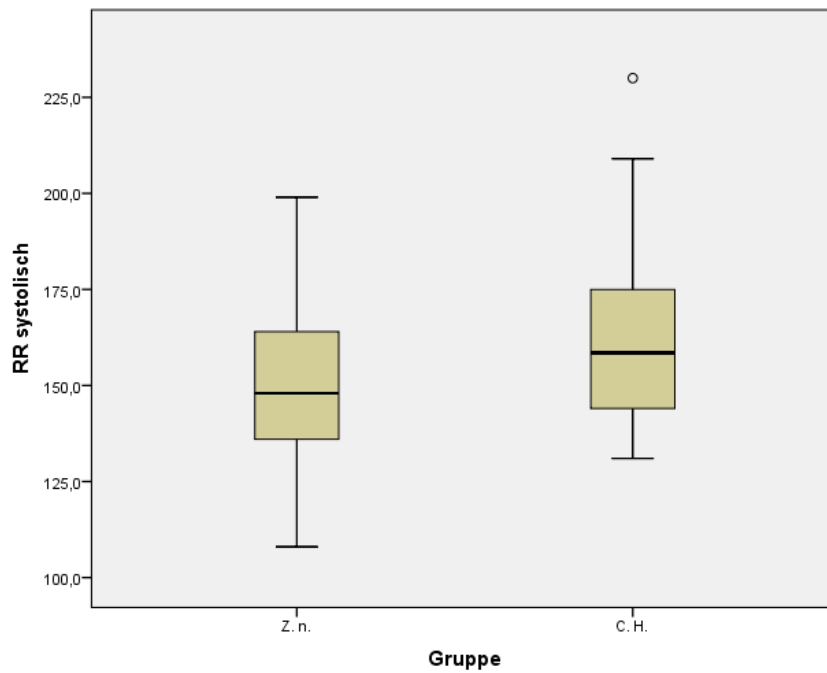


Abbildung 13 Systolischer Blutdruck im Gruppenvergleich

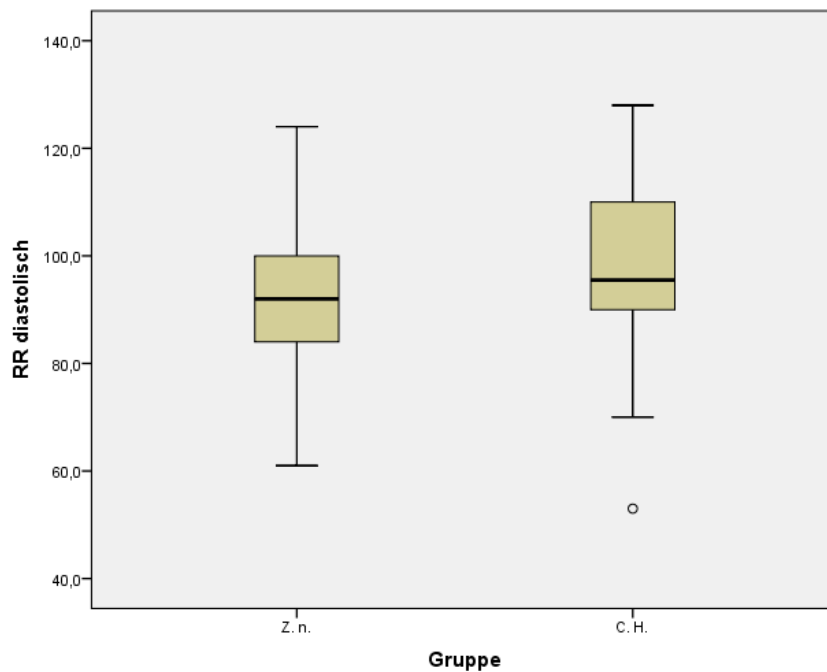


Abbildung 14 Diastolischer Blutdruck im Gruppenvergleich

Sowohl die systolischen Blutdruckwerte (RR systolisch), als auch die diastolischen Blutdruckwerte (RR diastolisch), waren in der Gruppe C. H. tendenziell höher. In

die Auswertung floss jeweils der höchste in der Klinik standardisiert gemessene Wert der jeweiligen Patientin.

In der Gruppe Z. n. ergab die Berechnung des Mittelwerts der systolischen Werte 152,4 mmHg mit einer Standardabweichung von 20,3 mmHg. Das Minimum lag bei 108 mmHg, das Maximum bei 199 mmHg, der Median bei 148 mmHg.

In der Gruppe C. H. wurde von den systolischen Messwerten ein Mittelwert von 161,4 mmHg mit einer Standardabweichung von 20,5 mmHg berechnet. Der minimale systolische Wert lag bei 131 mmHg, der maximale bei 230 mmHg, der Median bei 158,5 mmHg.

Der Mittelwert der diastolischen Messergebnisse in der Gruppe Z. n. lag bei 93,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 12,2 mmHg. Minimal wurden 61 mmHg gemessen, maximal 124 mmHg, der Median lag bei 92 mmHg.

In der Gruppe C. H. betrug der Mittelwert der diastolischen Blutdruckwerte 98,3 mmHg mit einer Standardabweichung von 13,8 mmHg. Das Minimum lag bei 53 mmHg, das Maximum bei 128 mmHg und der Median bei 95,5 mmHg.

3.1.4 Untersuchungspopulationen

Tabelle 7 Untersuchungspopulationen

	<i>Gesamt</i> <i>n_g=139</i>	<i>Prozent</i> <i>von n_g</i>	<i>Z. n.</i> <i>n₁=61</i>	<i>Prozent</i> <i>von n₁</i>	<i>C. H.</i> <i>n₂=78</i>	<i>Prozent</i> <i>von n₂</i>
<i>Tr1</i>	50	36%	28	46%	22	28%
<i>Tr2</i>	134	96%	61	100%	73	94%
<i>Tr1 oder Tr2</i>	139	100%	61	100%	78	100%
<i>Tr1 und Tr2</i>	45	32%	28	46%	17	22%

Tr1

Diese Untersuchungspopulation beinhaltet Patientinnen bei welchen Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im I. Trimenon durchgeführt wurden. Von den 139 Studienteilnehmerinnen war dies bei 50 Patientinnen (= 36 %) der Fall. Von diesen 50 Patientinnen gehörten 28 Patientinnen der Gruppe Z. n. an und 22 Patientinnen der Gruppe C. H.

Tr2

Tr2 gibt die Messergebnisse von Doppleruntersuchungen, die im II. Trimenon durchgeführt wurden, wider. Von der Gesamtstudienpopulation wurde die Untersuchungsmethode im II. Trimenon bei 134 Patientinnen (96 %) durchgeführt. Von den 134 Patientinnen waren 61 Patientinnen aus der Gruppe Z. n. (daher alle Patientinnen aus der Gruppe Z. n.) und 73 aus der Gruppe C. H.

Tr1 oder Tr2

Dies ist die Untersuchungspopulation zu der alle Studienteilnehmerinnen gezählt werden, da sie Untersuchungsergebnisse von Patientinnen enthält, bei denen die Dopplermessungen entweder nur im I. oder nur im II. oder im I. und im II. Trimenon durchgeführt wurden, daher, sie beinhaltet 100 % der Studienteilnehmerinnen (139 Patientinnen).

Tr1 und Tr2

Tr1 und Tr2 ist schließlich die Population, zu der ausschließlich die Studienteilnehmerinnen gezählt wurden, bei denen die Flusskurven der Uterinarterien sowohl im I. als auch im II. Trimenon aufgezeichnet wurden. In der Gesamtstudienpopulation trifft dies auf 45 Patientinnen (32 %) zu, wobei 28 Patientinnen der Gruppe Z. n. angehörten, 17 Patientinnen der Gruppe C. H.

3.2 Tr1 (Untersuchungen im I. Trimenon)

Tr1 gibt die Messergebnisse der Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im I. Trimenon wider. Als pathologisches Ergebnis wurde ausschließlich beidseitiges Notching gewertet. Die Messungen wurden alle an der Überkreuzung mit der A. iliaca externa durchgeführt.

Doppleruntersuchungen im I. Trimenon wurden bei 50 Patientinnen durchgeführt, das ist ein Anteil von 36 % an der Gesamtstudienpopulation. Von den 50 Patientinnen waren 28 aus der Gruppe Z. n. und 22 aus der Gruppe C. H.

3.2.1 Gesamtstudienpopulation

3.2.1.1 Doppleruntersuchungsergebnis und Entwicklung einer P/E/H

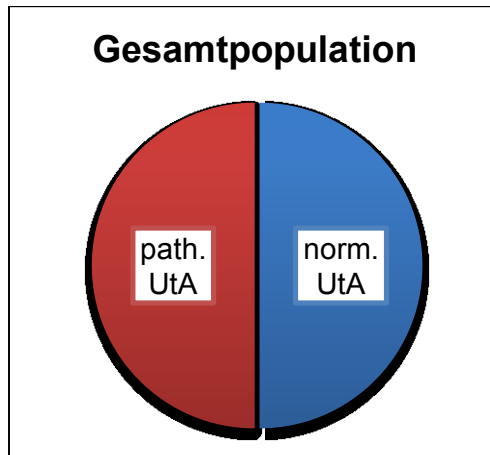


Abbildung 15 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

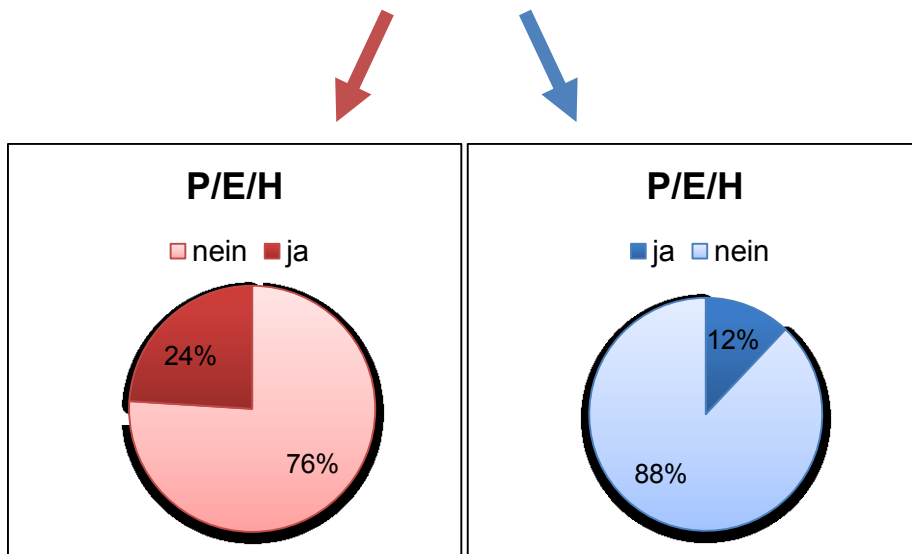


Abbildung 16 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation
Abbildung 17 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Von den 50 Patientinnen mit Untersuchungsergebnissen aus dem I. Trimenon, wies die Hälfte ein pathologisches Ergebnis auf, die andere Hälfte nicht.

Die Patientinnen mit einem pathologischen Dopplerergebnis der Uterinarterien entwickelten in 6/25 Fällen (24 %) eine P/E/H.

Patientinnen mit unauffälligem Dopplerergebnis entwickelten in 3/25 Fällen (12 %) eine P/E/H.

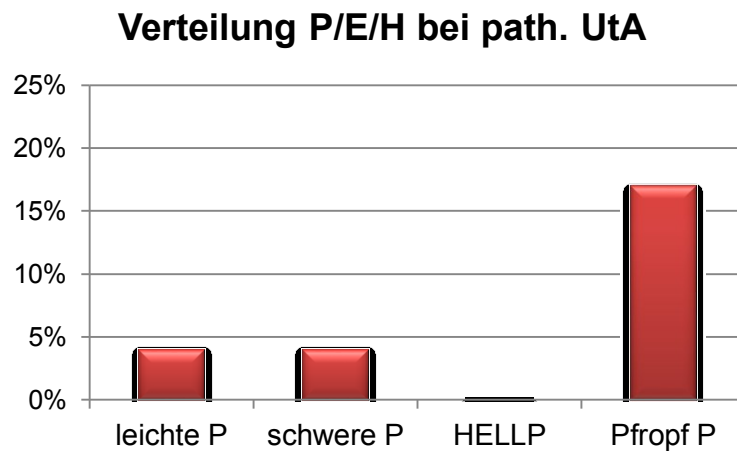


Abbildung 18 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Die 24 % teilen sich wie folgt auf: 1/6 Patientinnen (4 %) entwickelten eine leichte Präeklampsie, ebenfalls 1/6 Patientinnen (4 %) eine schwere Präeklampsie und 4/6 Patientinnen (17 %) eine Pfropfpräeklampsie. Ein HELLP-Syndrom kam in dieser Gruppe nicht vor.

Eine **Eklampsie** wurde bei keiner der 139 Studienteilnehmerinnen diagnostiziert, sie wird daher im Folgenden auch nicht mehr erwähnt.

Verteilung P/E/H bei norm. UtA



Abbildung 19 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Patientinnen mit unauffälligem Uterinadoppler entwickelten in 3/25 Fällen (12 %) eine P/E/H. In 3/3 Fällen (100 %) handelte es sich dabei um eine Pfropfpräeklampsie.

3.2.1.2 IUGR und P/E/H

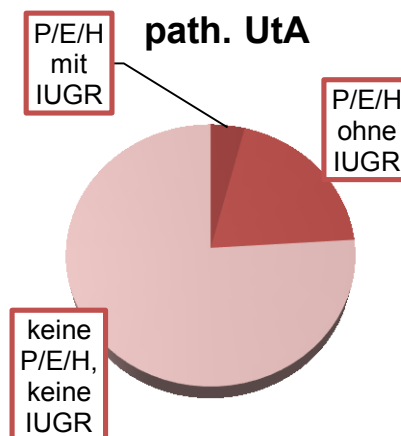


Abbildung 20 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Im I. Trimenon wurde, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, bei 25/50 Patientinnen (50 %) ein path. UtA verzeichnet. In 19/25 Fällen (76 %) kam es weder bei der Mutter zu einer P/E/H noch beim Feten zu einer IUGR. In 5/25

Fällen (20 %) entwickelten die Mütter eine P/E/H, die Feten jedoch keine IUGR. In 1/25 Fällen (4 %) wurde bei der Mutter eine P/E/H diagnostiziert und beim Feten auch eine IUGR. Eine alleinige IUGR des Feten ohne gleichzeitige P/E/H der Mutter kam nicht vor.

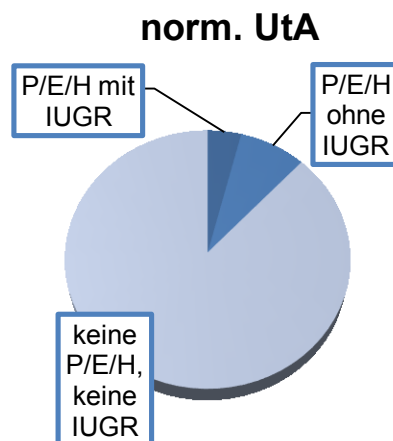


Abbildung 21 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Unter den 50 % der Patientinnen, die im I. Trimenon ein norm. UtA aufgewiesen haben, wurde in 22/25 (88 %) der Fälle weder eine P/E/H bei den Müttern, noch eine IUGR bei den Feten diagnostiziert. In 2/25 Fällen (8 %) entwickelten die Mütter zwar eine P/E/H, die Feten jedoch keine IUGR. Eine P/E/H bei der Mutter und gleichzeitig eine IUGR beim Feten wurden in 1/25 Fällen (4 %). Eine IUGR des Feten ohne gleichzeitige P/E/H der Mutter kam auch in dieser Gruppe nicht vor.

3.2.1.3 Doppleruntersuchungsergebnis und kindliches Outcome

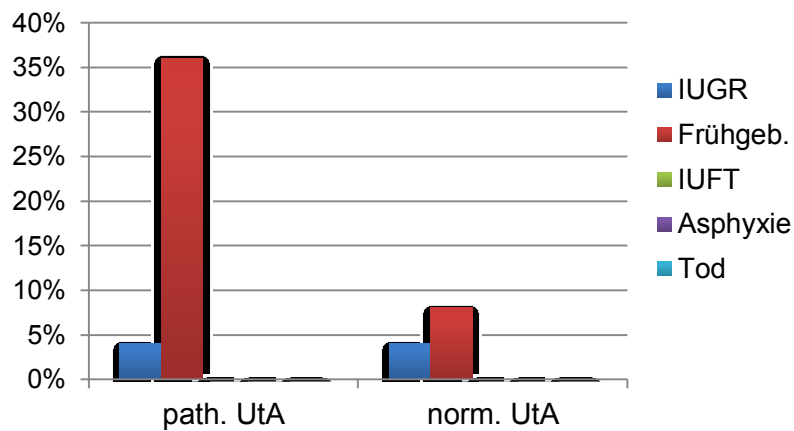


Abbildung 22 Kindliches Outcome path. vs. norm UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Unter den Patientinnen mit path. UtA in 1/25 Fällen (4 %) wachstumsretardierte Feten und in 9/25 Fällen (36 %) Frühgeburten, keinen IUFT, keine Asphyxie und kein verstorbenes Neugeborenes. Patientinnen mit norm. UtA hatten ebenfalls in 1/25 Fällen (4 %) Feten mit einer IUGR und in 2/25 Fällen (8 %) Frühgeburten. IUFT, Asphyxie oder Tod des Neugeborenen traten nicht auf.

3.2.1.4 Geburtsmodus

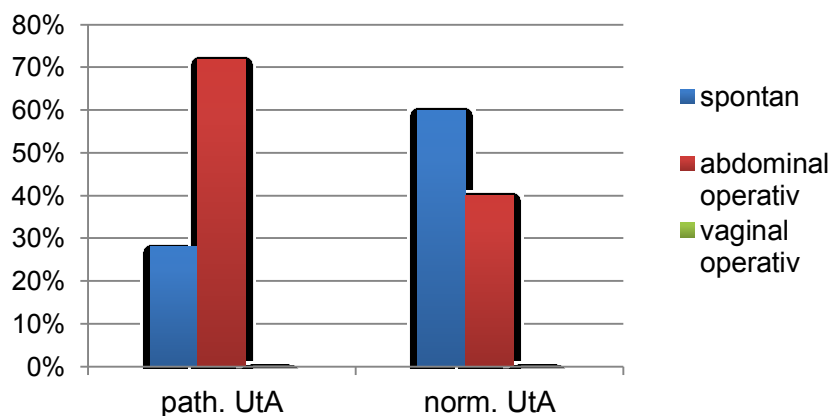


Abbildung 23 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation

Unter den Patientinnen aus Tr1 gab es keine operativen vaginalen Entbindungen.

Patientinnen mit pathologischem Uterinadoppler haben in 7/25 Fällen (28 %) spontan entbunden und in 18/25 Fällen (72 %) brachten sie ihre Kinder mittels abdominal operativer Entbindung auf die Welt (11/25 (44 %) primäre Sectiones und 7/25 (28 %) sekundäre Sectiones).

Patientinnen mit unauffälligem Uterinadoppler haben in 15/25 Fällen (60 %) spontan entbunden, in 7/25 Fällen (28 %) war die primäre Sectio geplant, in 3/25 Fällen (12 %) musste sekundär eine Sectio durchgeführt werden (10/25 (40 %) abdominal operative Entbindungen).

3.2.2 Einzelergebnisse Gruppen

Doppleruntersuchungen der Uterinarterien wurden im I. Trimenon bei 50/139 Studienteilnehmerinnen (36 %) durchgeführt. Davon waren 26/50 Patientinnen aus Gruppe 1 (Z. n.) und 24/50 aus Gruppe 2 (C. H.). Es folgt die Darstellung der Einzelergebnisse für die beiden Gruppen.

3.2.2.1 Doppleruntersuchungsergebnis und Entwicklung einer P/E/H

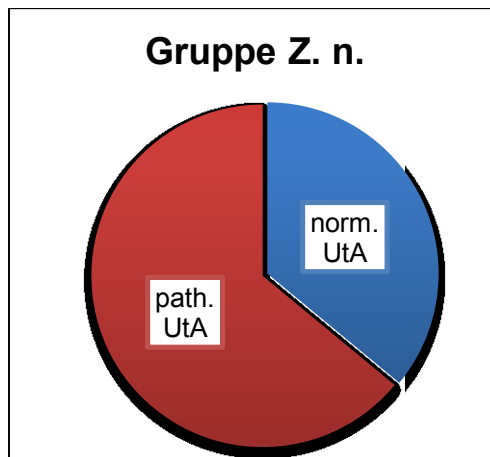


Abbildung 24 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

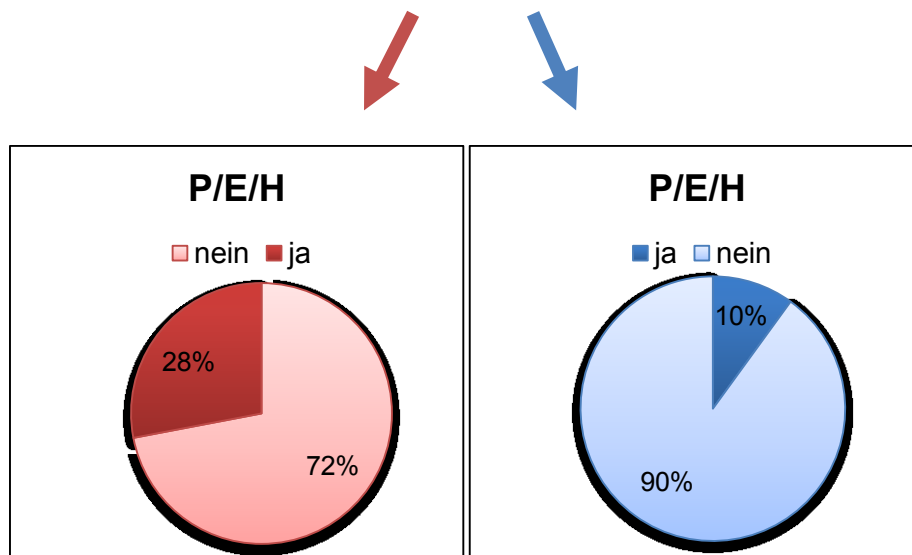


Abbildung 25 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.
Abbildung 26 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

In Gruppe 1 hatten die Patientinnen in 18/26 Fällen (64 %) ein pathologisches Dopplerergebnis, in 10/26 (36 %) ein unauffälliges.

Patientinnen mit path. UtA haben in 5/18 Fällen (28 %) eine P/E/H entwickelt, in 13/18 Fällen (72 %) blieben sie ohne diesen Befund. Patientinnen mit norm. UtA haben in 1/10 Fällen (10 %) eine P/E/H entwickelt, in 9/10 Fällen (90 %) nicht.

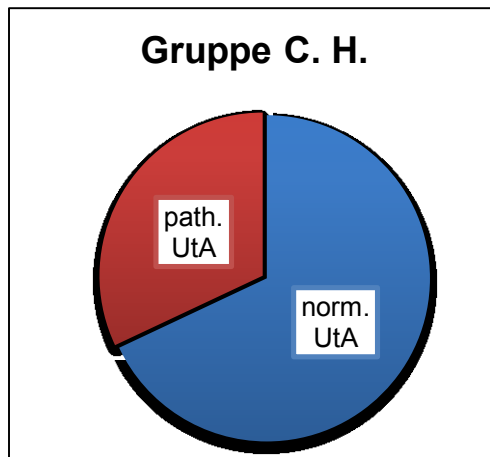


Abbildung 27 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

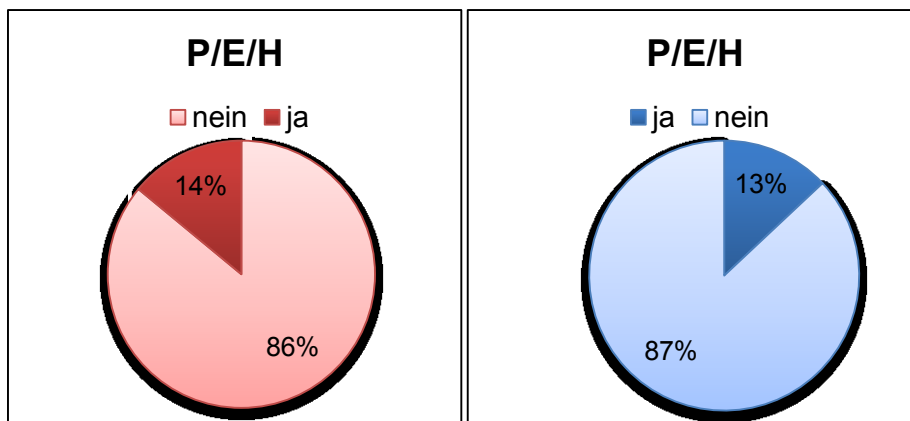


Abbildung 28 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.
 Abbildung 29 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

In Gruppe 2 wurde bei den Dopplerflussmessungen der Uterinarterien in 7/24 Fällen (32 %) ein pathologisches Ergebnis registriert, in 15/24 Fällen (68 %) ein unauffälliges.

Patientinnen mit path. UtA entwickelten in 1/7 Fällen (14 %) eine P/E/H, in 6/7 Fällen (86 %) nicht. Patientinnen mit norm. UtA entwickelten in 2/15 Fällen (13 %) eine P/E/H, in 13/15 Fällen (87 %) blieben sie hinsichtlich einer P/E/H ohne Befund.

Z. n., P/E/H bei path. UtA

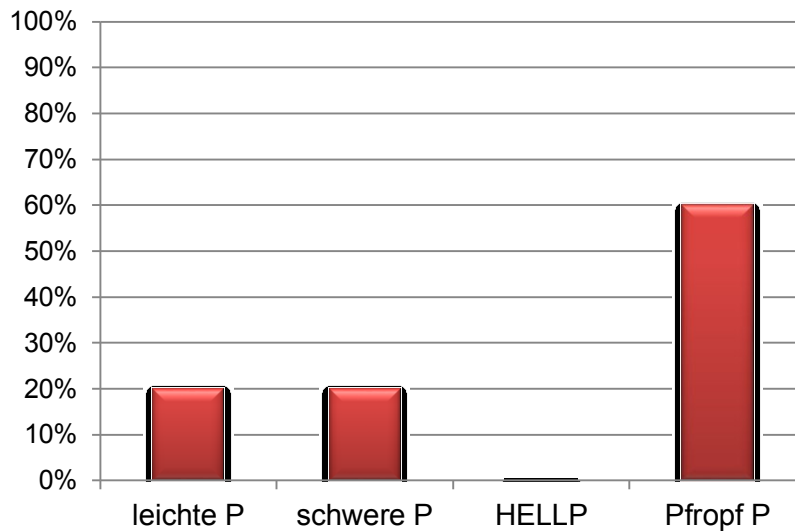


Abbildung 30 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

In der Gruppe Z. n. haben Patientinnen mit path. UtA in 5/18 Fällen (28 %) eine P/E/H entwickelt: in 1/5 Fällen (20 %) eine leichte Präeklampsie, ebenfalls in 1/5 Fällen (20 %) eine schwere und in 3/5 Fällen (60 %) eine Pfropfpräeklampsie.

Z. n., P/E/H bei norm. UtA

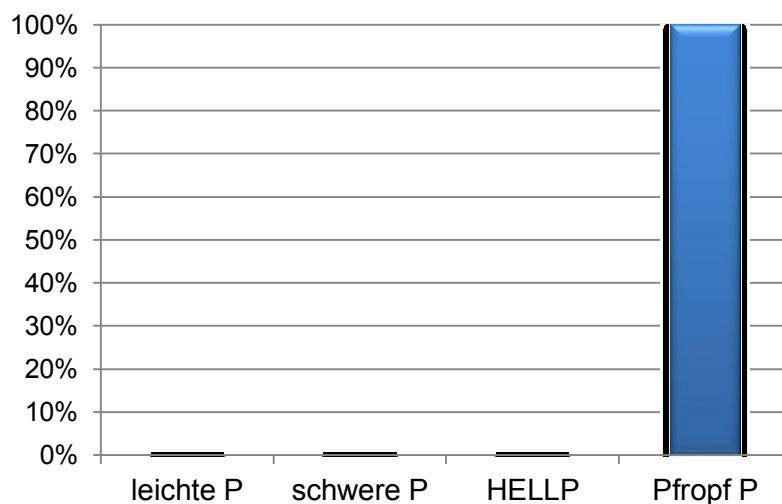


Abbildung 31 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

Patientinnen mit norm. UtA haben in 1/10 Fällen (10 %) eine P/E/H entwickelt, wobei es sich 1/1 Fällen (100 %) um eine Pfropfpräeklampsie handelte.

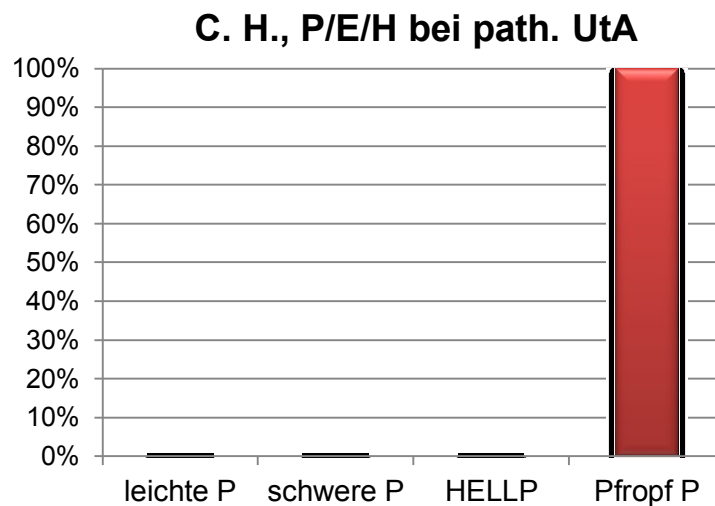


Abbildung 32 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

In der Gruppe C. H. haben Patientinnen mit path. UtA in 1/7 Fällen (14 %) eine P/E/H entwickelt, dies war in 1/1 Fällen (100 %) eine Pfropfpräeklampsie.

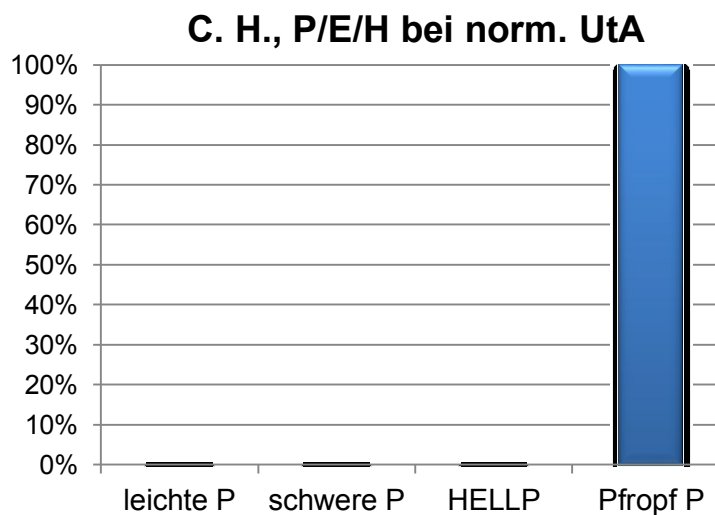


Abbildung 33 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

Patientinnen mit unauffälligem Dopplerergebnis haben in 2/15 Fällen (13 %) eine P/E/H entwickelt, wobei es sich ebenfalls 2/2 Fällen (100 %) um eine Pfropfpräeklampsie gehandelt hat.

3.2.2.2 IUGR und P/E/H

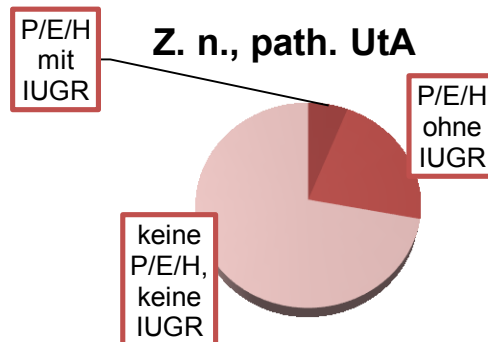


Abbildung 34 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

In der Gruppe Z. n. kam es bei path. UtA in 13/18 Fällen (72 %) weder bei den Müttern noch bei den Feten zu einer P/E/H bzw. IUGR. Eine P/E/H ohne gleichzeitige IUGR des Feten entwickelten Mütter in 4/18 Fällen (22 %). Eine P/E/H bei der Mutter und gleichzeitig eine IUGR beim Feten wurden in 1/18 Fällen (6 %) festgestellt. Eine IUGR beim Feten ohne gleichzeitige P/E/H der Mutter wurde nicht diagnostiziert.

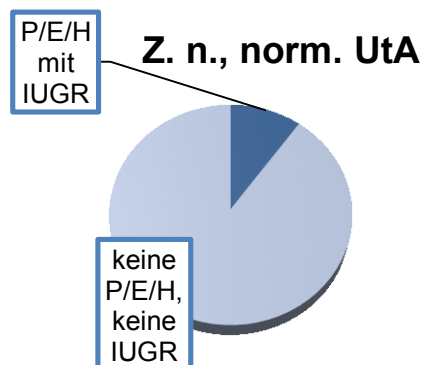


Abbildung 35 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.

Bei Patientinnen mit norm. UtA wurde in der Gruppe Z. n. in 9/10 Fällen (90 %) weder eine P/E/H noch eine IUGR diagnostiziert. Hingegen wurde in 1/10 Fällen (10 %) sowohl bei der Mutter eine P/E/H als auch beim Feten eine IUGR diagnostiziert. Eine isolierte P/E/H der Mutter, daher ohne gleichzeitig bestehende IUGR des Feten, kam nicht vor, ebenso wenig eine isolierte IUGR des Feten.

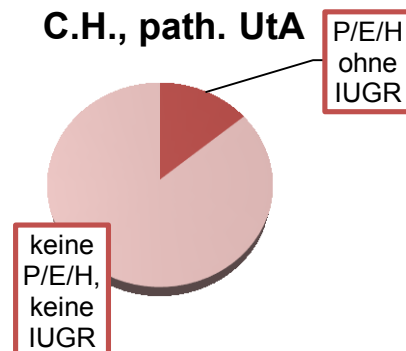


Abbildung 36 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

In der Gruppe C. H. wurde bei path. UtA in 6/7 Fällen (86 %) weder eine P/E/H noch eine IUGR festgestellt. In 1/7 Fällen (14 %) entwickelten die Mütter eine P/E/H, die Feten jedoch keine IUGR. Eine P/E/H der Mutter mit zeitgleich bestehender IUGR des Feten wurde nicht diagnostiziert. Außerdem wurde kein Fall einer isolierten IUGR des Feten dokumentiert.

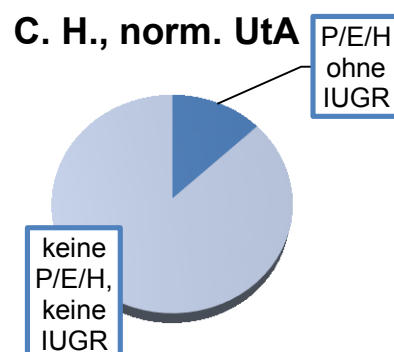


Abbildung 37 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.

Bei normalem Uterinadoppler entwickelten in der Gruppe C. H. in 13/15 Fällen (87 %) weder die Mütter eine P/E/H, noch die Feten eine IUGR. Die isolierte P/E/H der Mutter wurde in 2/15 Fällen (13 %) diagnostiziert. Die isolierte IUGR des Feten kam nicht vor, ebenso nicht eine P/E/H der Mutter mit zeitgleich bestehender IUGR des Feten.

3.2.2.3 Doppleruntersuchungsergebnis und kindliches Outcome

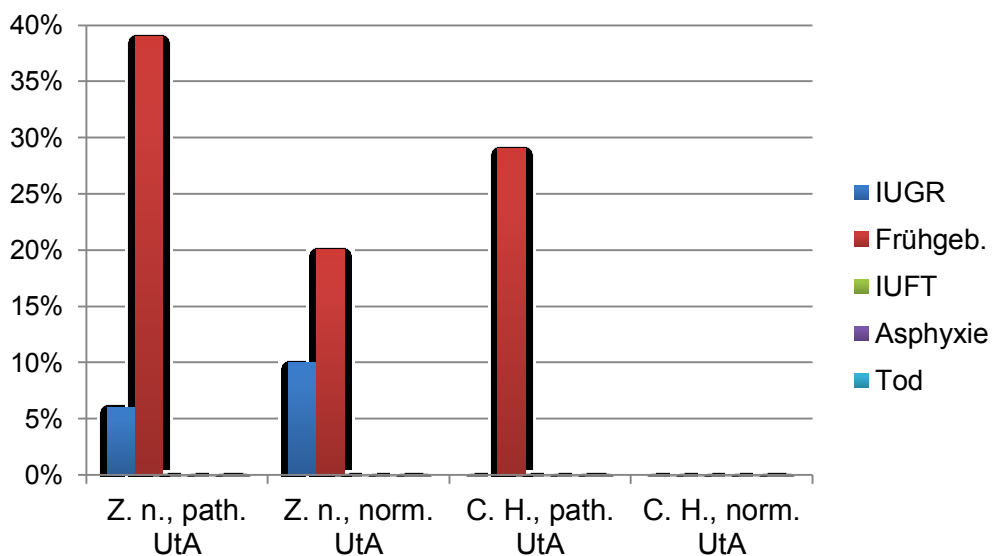


Abbildung 38 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H.

Unter den Patientinnen aus der Untersuchungspopulation Tr1 gab es keinen Fall von intrauterinem Fruchttod, Asphyxie oder Tod.

In der Gruppe Z. n. kam es unter den Fällen mit path. UtA in 7/18 Fällen (39 %) zu Frühgeburten und in 1/18 Fällen (6 %) zu wachstumsretardierten Feten. Unter den Fällen mit norm. UtA waren 1/10 Feten (10 %) wachstumsretardiert, in 2/10 Fällen (20 %) kam es zu Frühgeburten.

In der Gruppe C. H. gab es bei path. UtA in 2/7 Fällen (29 %) Frühgeburten und keine wachstumsretardierte Feten. Unter den Fällen mit norm. UtA waren alle Feten/Neugeborenen hinsichtlich der fünf beschriebenen Outcome-Kriterien ohne Befund.

3.2.2.4 Geburtsmodus

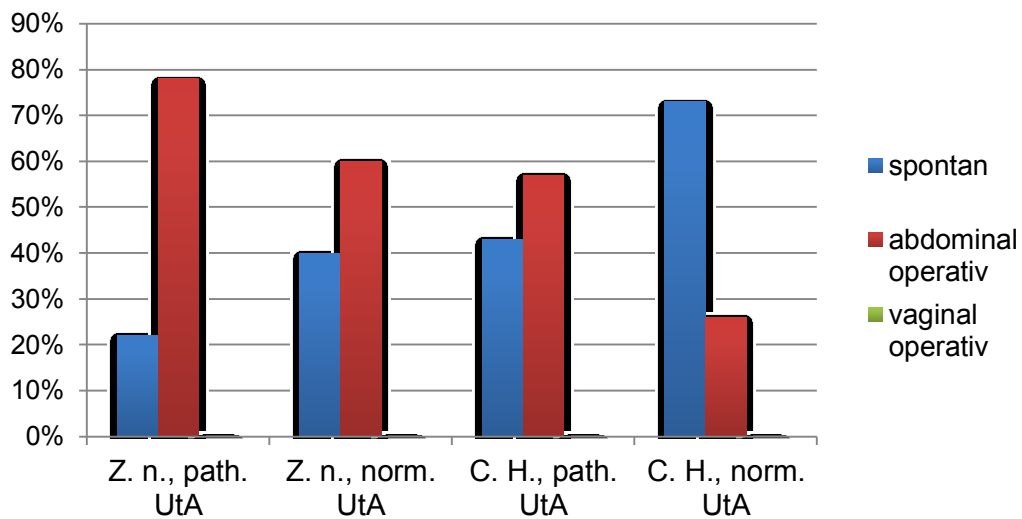


Abbildung 39 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H.

Unter den Patientinnen aus Untersuchungspopulation Tr1 gab es keine operativen vaginalen Entbindungen.

In der Gruppe Z. n. kamen die meisten Feten per primärer Sectio zur Welt. Patientinnen mit path. UtA haben in 4/18 Fällen (22 %) spontan entbunden, in 10/18 Fällen (56 %) war die primäre Sectio geplant, in 4/18 Fällen (22 %) erfolgte die sekundäre Sectio (14/18 (78 %) abdominal operative Entbindungen). Unter den Patientinnen mit norm. UtA kam es in 4/10 Fällen (40 %) zu Spontangeburt und in 6/10 Fällen (60 %) zu abdominal operativen Entbindungen (5/10 (50 %) primäre und 1/10 (10 %) sekundäre Sectiones).

In der Vergleichsgruppe C. H. gab es unter den Patientinnen mit pathologischem Dopplerergebnis in 3/7 Fällen (43 %) Spontangeburt und in 4/7 Fällen (57 %) abdominal operative Entbindungen (1/7 (14 %) primäre und 3/7 (43 %) sekundäre Sectiones). Von den Patientinnen mit unauffälligem Dopplerergebnis hat mit 11/15 Fällen die Mehrzahl spontan entbunden (73 %), primäre und sekundäre Sectio wurden jeweils in 2/15 Fällen (13 %) durchgeführt (4/15 (26 %) abdominal operative Entbindungen).

3.3 Tr2 (Untersuchungen II. Trimenon)

3.3.1 Gesamtstudienpopulation

3.3.1.1 *Doppleruntersuchungsergebnis und Entwicklung einer P/E/H*

Als pathologisches Doppleruntersuchungsergebnis der Uterinarterien (path. UtA) wurde auch bei den Untersuchungen im II. Trimenon ausschließlich der Nachweis eines beidseitigen Notchings, daher ein Notch in der Flusskurve der A. uterina dextra als auch ein Notch in der Flusskurve der A. uterina sinistra, gewertet.

Dementsprechend war die Definition eines normalen Doppleruntersuchungsergebnisses der Uterinarterien (norm. UtA) die Abwesenheit eines beidseitigen Notchings. Ein einseitiges Notching wurde ebenfalls als normales Untersuchungsergebnis gewertet.

Im II. Trimenon wurden Dopplerflussmessungen der Uterinarterien bei 134/139 Studienteilnehmerinnen (96 %) durchgeführt.

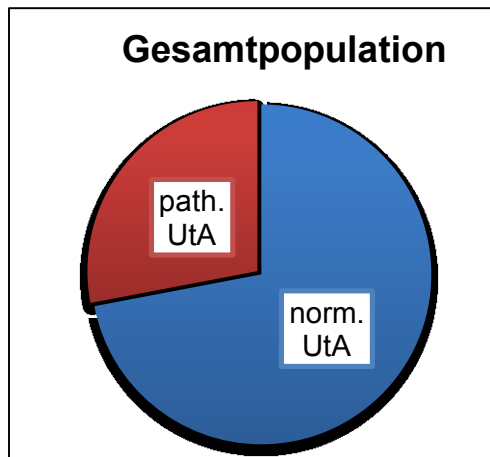


Abbildung 40 path. UtA vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

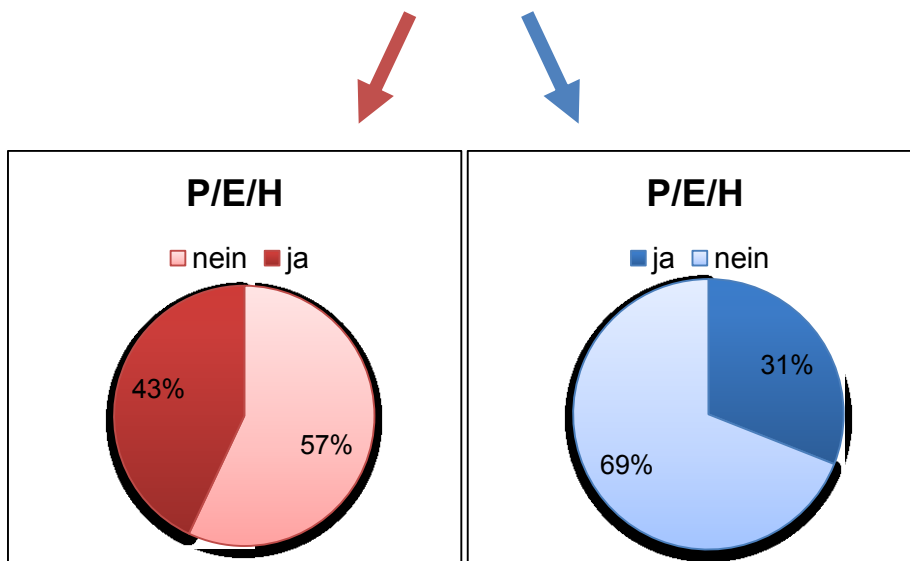


Abbildung 41 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation
 Abbildung 42 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

Unter allen Studienteilnehmerinnen, ungeachtet der Gruppeneinteilung, wurde im II. Trimenon bei 28 % (37 Patientinnen) ein pathologisches Ergebnis verzeichnet, dagegen wurde bei 72 % (97 Patientinnen) ein unauffälliges dokumentiert.

Unter den Patientinnen mit beidseitigem Notching entwickelten 43 %, entsprechend 16 Frauen, eine P/E/H, 57 %, entsprechend 21 Frauen, nicht. Unter den Patientinnen ohne beidseitiges Notching entwickelten 31 % eine P/E/H, das sind 30 Patientinnen, 69 %, entsprechend 67 Patientinnen, nicht.

Verteilung P/E/H bei path. UtA

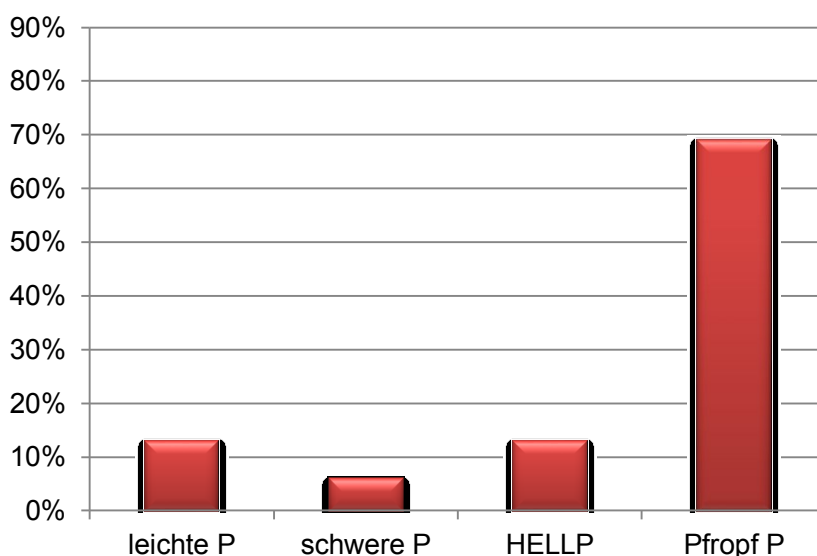


Abbildung 43 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

Unter den Patientinnen die ein path. UtA hatten und eine P/E/H entwickelten, war die Pfropfpräeklampsie mit 11/16 Fällen (69 %) am häufigsten vertreten. In 2/16 Fällen (13 %) trat eine leichte, in 1/16 Fällen (6 %) eine schwere Präeklampsie auf. Zu einem HELLP-Syndrom kam es in 2/16 Fällen (13 %).

Verteilung P/E/H bei norm. UtA

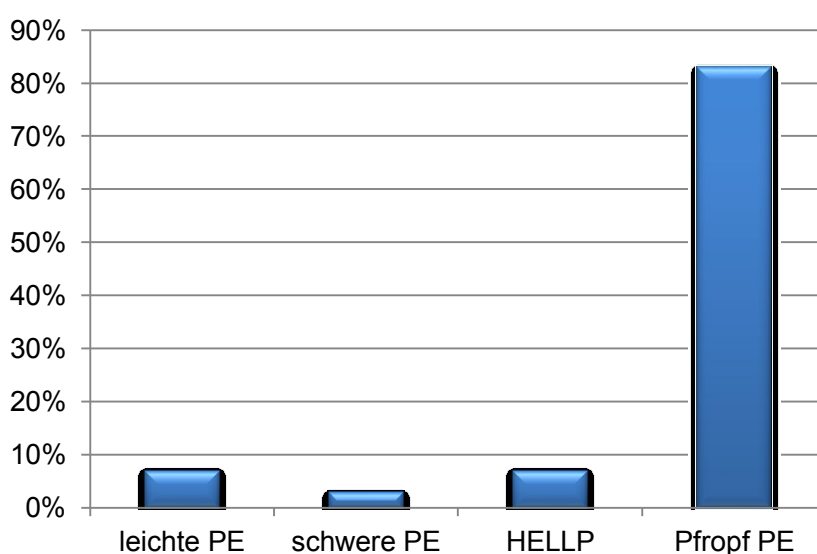


Abbildung 44 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

Unter den Patientinnen, die ein unauffälliges Dopplerergebnis (norm. UtA) hatten und trotzdem eine P/E/H entwickelten, trat mit 25/30 Fällen ebenso die Pflropfpräeklampsie am häufigsten auf (83 %). Gefolgt wurde sie von der leichten Präeklampsie und dem HELLP-Syndrom mit jeweils 7 % (2/30 Fälle). Die schwere Präeklampsie trat nur in 1/30 Fällen (3 %) auf.

3.3.1.2 IUGR und P/E/H

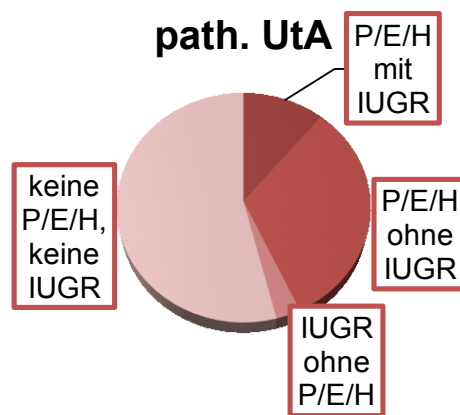


Abbildung 45 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

In 20/37 Fällen mit path. UtA (54 %) entwickelten weder die Mütter eine P/E/H, noch die Feten eine IUGR. In 4/37 Fällen (11 %) wurde eine P/E/H bei der Mutter diagnostiziert ebenso wie eine IUGR beim Feten. Eine Wachstumsresriktion des Feten ohne eine gleichzeitige P/E/H der Mutter trat in 1/37 Fällen (3 %). Die P/E/H allein ohne gleichzeitige IUGR des Feten trat in 12/37 Fällen (32 %) auf.

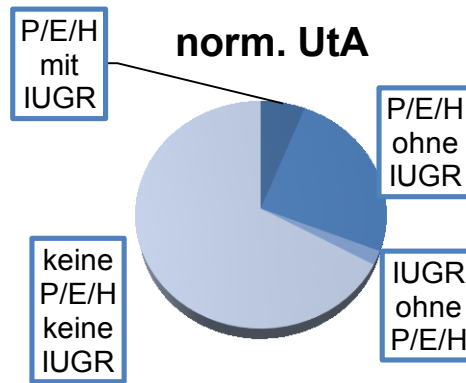


Abbildung 46 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

In 65/97 Fällen mit norm. UtA (67 %) entwickelten weder die Mütter eine P/E/H, noch die Feten eine IUGR. Hingegen wurden in 6/97 Fällen (6 %) der Fälle sowohl eine P/E/H bei der Mutter als auch eine IUGR des Feten diagnostiziert. In 2/97 Fällen (2 %) trat eine IUGR des Feten ohne gleichzeitige P/E/H der Mutter auf. In 24/97 Fällen (25 %) erlitten die Mütter eine P/E/H ohne dass die Feten eine IUGR entwickelten.

3.3.1.3 Doppleruntersuchungsergebnis und kindliches Outcome

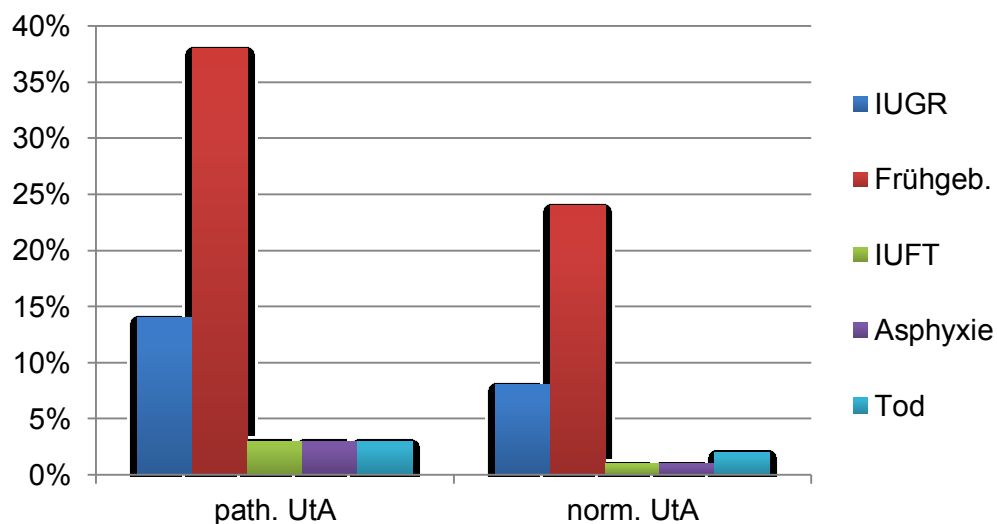


Abbildung 47 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

Bei path. UtA kam es in 5/37 Fällen (14 %) zu IUGR, in 14/37 Fällen (38 %) zu Frühgeburten, in jeweils 1/37 Fällen (3 %) zu IUFT, Tod und Asphyxie (3 %).

Bei norm. UtA waren die Feten in 8/97 Fällen (8 %) wachstumsretardiert, in 23/97 Fällen (24 %) kam es zu Frühgeburten, in jeweils 1/97 Fällen (1 %) zu IUFT und Asphyxie und in 2/97 Fällen (2 %) zu postpartalem Versterben des Neugeborenen.

3.3.1.4 Geburtsmodus

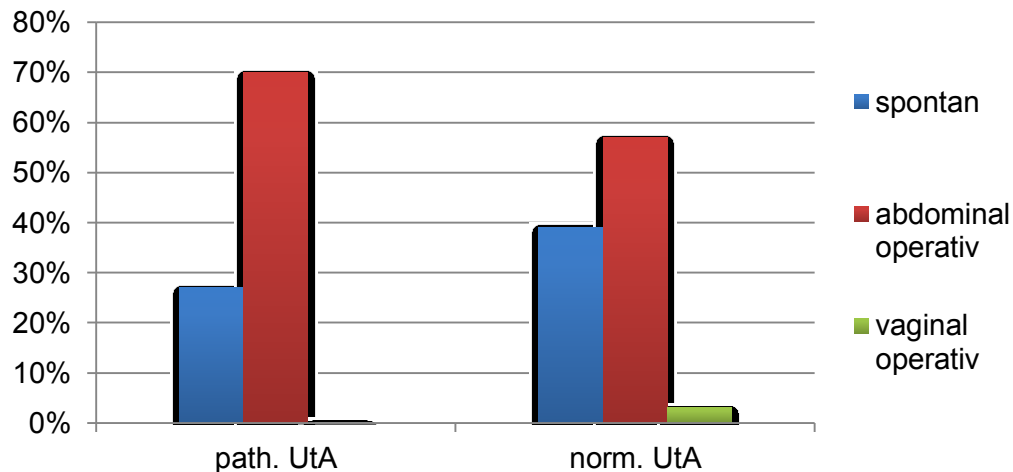


Abbildung 48 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation

Unter den Patientinnen mit path. UtA im II. Trimenon wurden mit 26/37 Fällen (70 %) bei der Mehrheit abdominal operative Entbindungen durchgeführt (17/37 (46 %) primäre und 9/37 (24 %) sekundäre Sectiones). In 10/37 Fällen (27 %) hatten die Patientinnen Spontangeburt, operative vaginale Entbindungen wurden nicht vorgenommen. Die fehlenden 3 % fallen auf einen IUFT.

Unter den Patientinnen mit norm. UtA gab es in 38/97 Fällen (39 %) Spontangeburt und in 55/97 Fällen (57 %) abdominal operative Entbindungen (41/97 (42 %) primäre und 14/97 (14 %) sekundäre Sectiones). In 3/97 Fällen (3 %) wurden operative vaginale Geburtsbeendigungen durchgeführt (in 1/97 Fällen (1 %) Forcepsentbindung und in 2/97 Fällen (2 %) Vakuumentbindung).

3.3.2 Einzelergebnisse Gruppen

Doppleruntersuchungen der Uterinarterien wurden im II. Trimenon bei 134/139 Patientinnen (96 % der Gesamtstudienpopulation) durchgeführt. In Gruppe 1 wurde sie bei 61/61 (100 %) durchgeführt, in Gruppe 2 bei 73/78 (94 %).

3.3.2.1 Doppleruntersuchungsergebnis und Entwicklung einer P/E/H

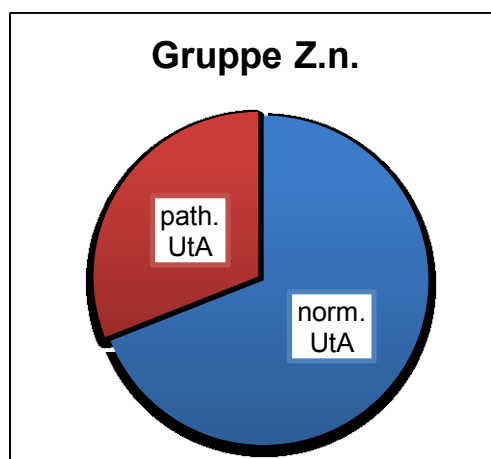


Abbildung 49 path. UtA vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

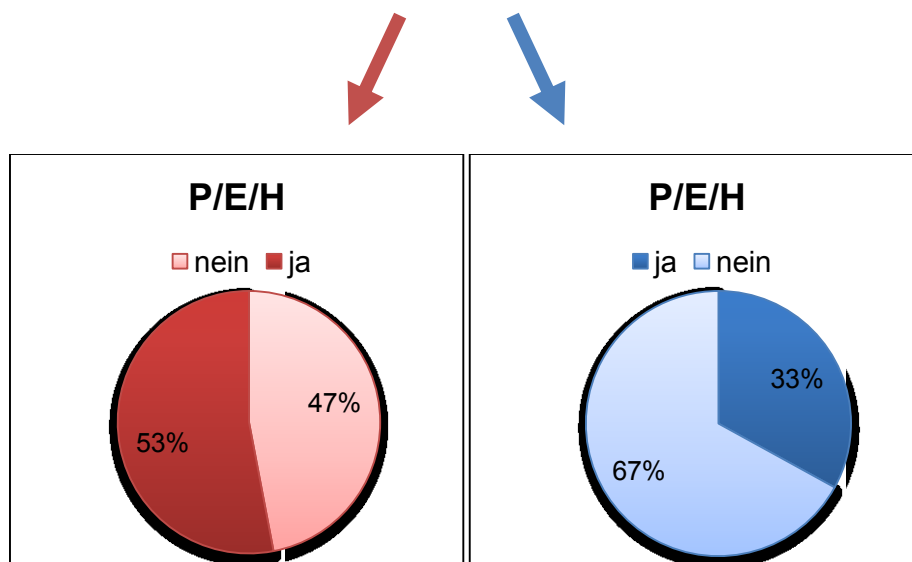


Abbildung 50 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.
Abbildung 51 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

In der Gruppe Z. n. wurde in 19/61 Fällen (31 %) ein pathologisches Untersuchungsergebnis verzeichnet, in 42/61 (69 %) ein unauffälliges.

Patientinnen mit path. UtA. entwickelten in 10/19 Fällen (53 %) eine P/E/H, in 9/19 Fällen (47 %) blieben sie hinsichtlich einer P/E/H ohne Befund. Patientinnen mit norm. UtA entwickelten in 14/42 (33 %) eine P/E/H, in 28/42 (67 %) keine.

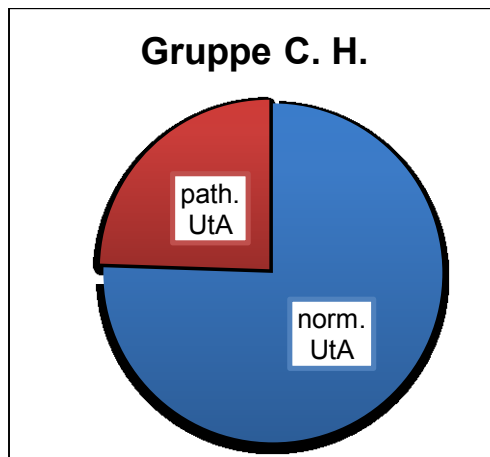


Abbildung 52 path. UtA vs. norm UtA, Tr2, Gruppe C. H.

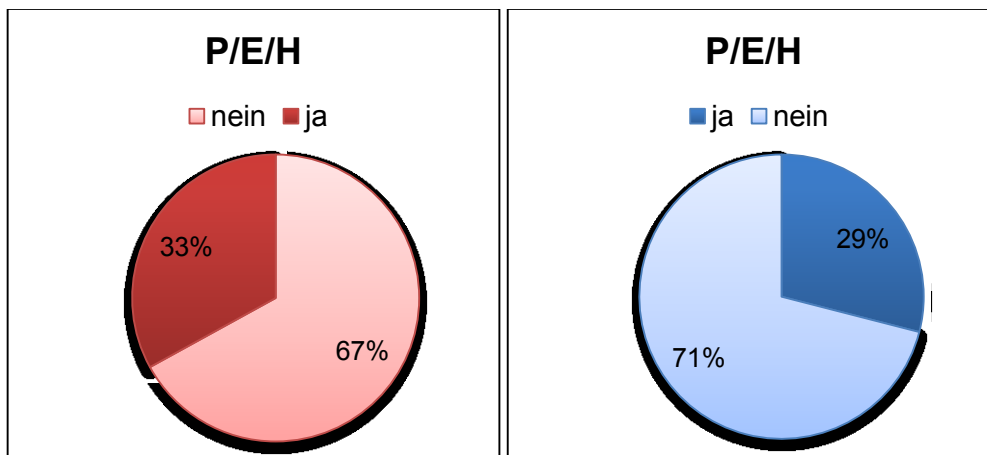


Abbildung 53 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H.
 Abbildung 54 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H.

In der Gruppe C. H. wurde in 18/73 Fällen (23 %) ein path. UtA nachgewiesen. In 55/73 Fällen (71 %) hatten die Patientinnen ein norm. UtA.

Patientinnen mit path. UtA entwickelten in 6/18 Fällen (33 %) eine P/E/H, in 12/18 Fällen (67 %) blieben sie ohne Befund. Patientinnen ohne path. UtA entwickelten in 16/55 Fällen (29 %) eine P/E/H, in 39/55 Fällen (71 %) nicht.

Z. n., P/E/H bei path. UtA

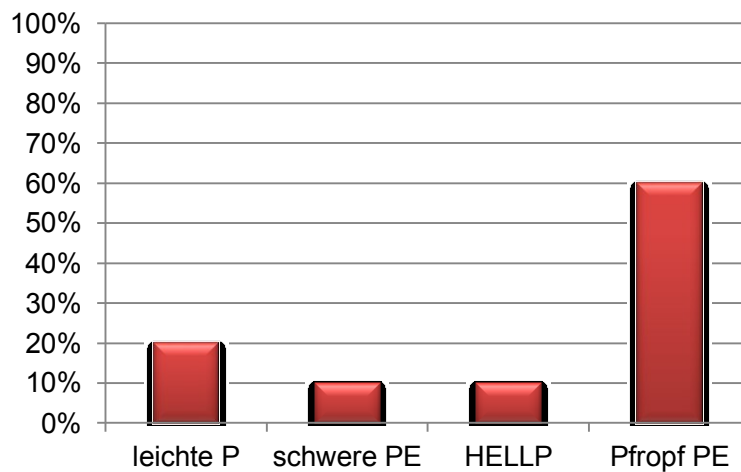


Abbildung 55 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

Bei path. UtA entwickelten Patientinnen aus Gruppe 1 in 10/19 Fällen (53 %) eine P/E/H: In 6/10 Fällen (60 %) war dies eine Pfropfpräeklampsie, in 2/10 Fällen (20 %) eine leichte Präeklampsie und in jeweils 1/10 Fällen (10 %) eine schwere Präeklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom.

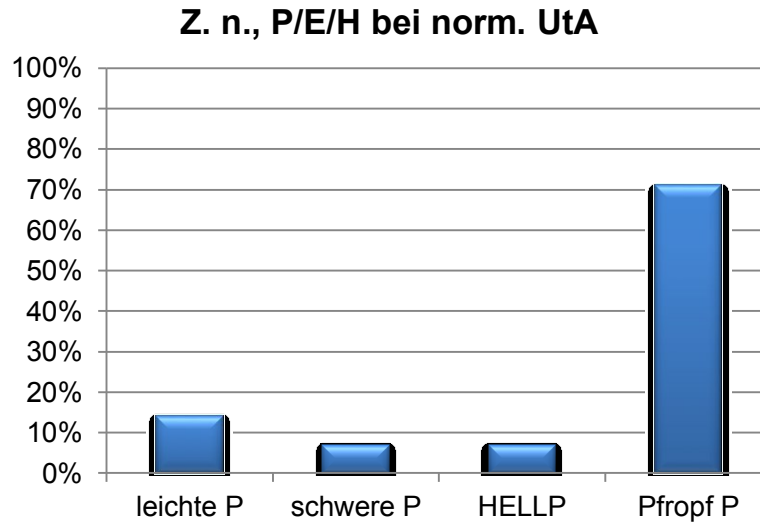


Abbildung 56 Verteilung P/E/H bei norm UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

Patientinnen der Gruppe 1 mit unauffälligem Dopplerergebnis haben in 14/42 Fällen eine P/E/H entwickelt. In 10/14 Fällen (71 %) war dies eine Pfropfpräeklampsie, in 2/14 Fällen (14 %) eine leichte Präeklampsie. Die schwere Präeklampsie und das HELLP-Syndrom wurden jeweils in 1/14 Fällen (7 %) diagnostiziert.

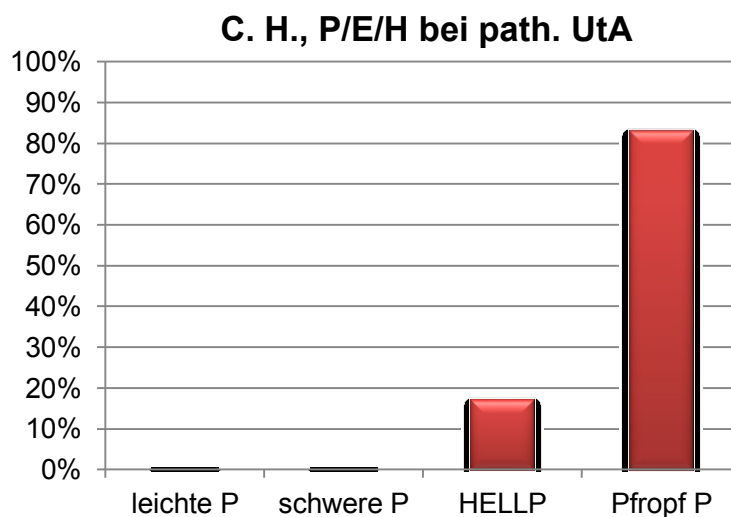


Abbildung 57 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H.

In der Gruppe 2 haben Patientinnen mit path. UtA in 6/18 Fällen (33 %) eine P/E/H entwickelt. Darunter war die Pfropfpräeklampsie mit 5/6 Fällen (83 %) am

häufigsten vertreten, gefolgt vom HELLP-Syndrom mit 1/6 Fällen (17 %). Leichte und schwere Präeklampsie traten in dieser Gruppe nicht auf.

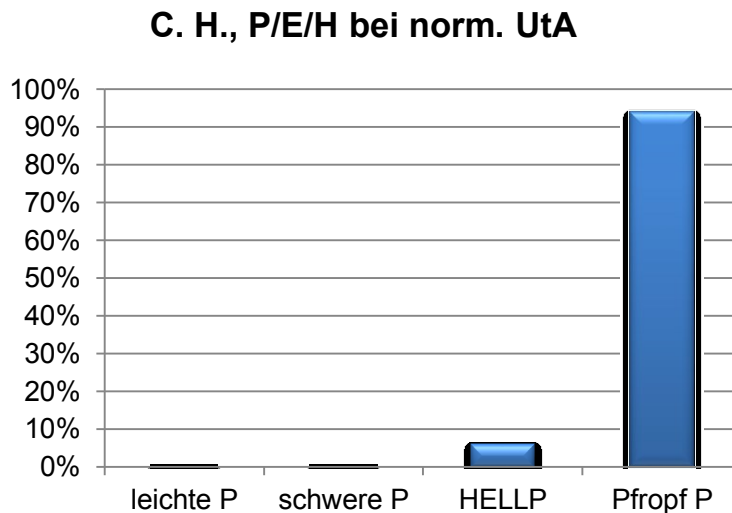


Abbildung 58 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H.

Diejenigen Patientinnen, die in Gruppe 2 ein norm. UtA aufwiesen, entwickelten in 16/55 Fällen (29 %) eine P/E/H. Darunter war ebenfalls die Pfropfpräeklampsie mit 15/16 Fällen (94 %) am häufigsten vertreten, gefolgt vom HELLP-Syndrom mit 1/16 Fällen (6 %).

3.3.2.2 IUGR und P/E/H

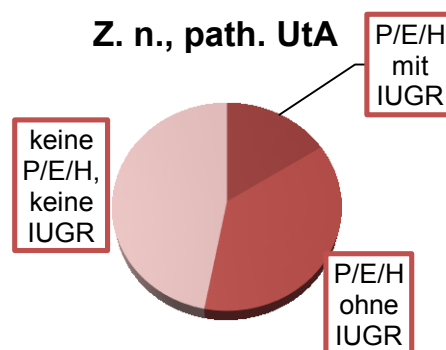


Abbildung 59 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

In 9/19 Fällen (47 %) mit pathologischem Doppleruntersuchungsergebnis im II. Trimenon entwickelten in der Gruppe Z. n. weder die Mütter eine P/E/H, noch die Feten eine IUGR. In 7/19 Fällen (37 %) wurde eine P/E/H bei der Mutter diagnostiziert ohne gleichzeitige IUGR des Feten. Eine P/E/H der Mutter und gleichzeitig eine IUGR des Feten wurden in 3/19 Fällen (16 %) festgestellt. Eine IUGR des Feten ohne gleichzeitige P/E/H der Mutter kam gar nicht vor.

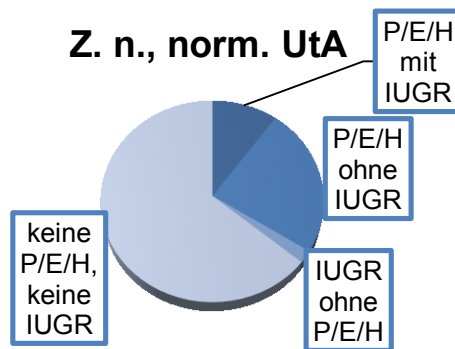


Abbildung 60 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n.

In 27/42 Fällen (64 %) mit norm. UtA entwickelten in der Gruppe Z. n. weder die Mütter eine P/E/H, noch die Feten eine IUGR. Eine P/E/H der Mutter ohne zeitgleiche IUGR des Feten wurde in 10/42 Fällen (24 %) diagnostiziert. In 4/42 Fällen (10 %) entwickelten sowohl die Mütter eine P/E/H, als auch die Feten eine IUGR. Eine IUGR des Feten ohne zeitgleiche P/E/H der Mutter kam in 1/42 Fällen (2 %) vor.

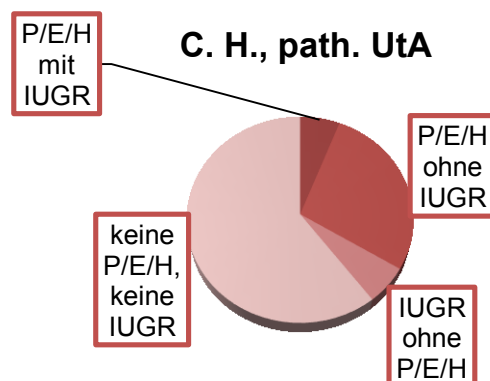


Abbildung 61 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H.

Patientinnen aus der Gruppe C. H. mit path. UtA im II. Trimenon haben in 11/18 Fällen (61 %) keine P/E/H entwickelt, ebenso haben ihre Feten keine IUGR entwickelt. Eine P/E/H der Mutter ohne gleichzeitige IUGR des Feten kam in 5/18 Fällen (28 %) vor. Eine P/E/H der Mutter mit gleichzeitiger IUGR des Feten wurde in 1/18 Fällen (6 %) diagnostiziert. In weiteren 1/18 Fällen (6 %) wurde beim Fötus eine IUGR diagnostiziert während die Mutter hinsichtlich einer P/E/H ohne Befund blieb.

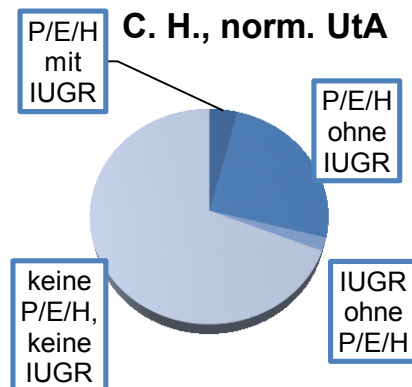


Abbildung 62 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H.

Patientinnen aus der Gruppe C. H. und norm. UtA im II. Trimenon haben in 38/55 Fällen (69 %) keine P/E/H entwickelt, genauso wie ihre Feten keine IUGR entwickelt haben. Eine P/E/H der Mutter ohne gleichzeitige IUGR des Feten wurde in 14/55 Fällen (25 %) diagnostiziert. Eine P/E/H bei der Mutter und gleichzeitig eine IUGR beim Feten wurden in 2/55 Fällen (4 %) festgestellt. In 1/55 Fällen (2 %) war der Fötus wachstumsretardiert, während die Mutter hinsichtlich einer P/E/H ohne Befund blieb.

3.3.2.3 Doppleruntersuchungsergebnis und kindliches Outcome

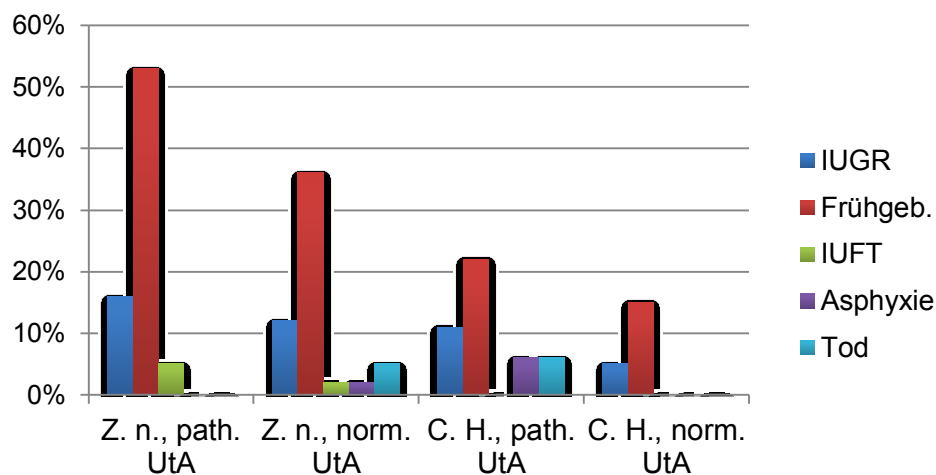


Abbildung 63 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H.

In der Gruppe Z. n. wurde in 19/61 Fällen (31 %) ein path. UtA festgestellt. Darunter waren in 3/19 Fällen (16 %) die Feten wachstumsretardiert, in 10/19 Fällen (53 %) kam es zu Frühgeburten, in 1/19 Fällen (5 %) zu IUFT.

In 42/61 Fällen (69 %) hatten die Patientinnen der Gruppe Z. n. ein unauffälliges Dopplermessergebnis. Darunter waren in 5/42 Fällen (12 %) die Feten wachstumsretardiert, in 15/42 Fällen (36 %) kam es zu Frühgeburten, in 1/42 Fällen (2 %) zu IUFT, in 1/42 Fällen (2 %) zu einer Asphyxie und in 2/42 Fällen (5 %) zu postpartalem Versterben des Neugeborenen.

In der Gruppe C. H. wiesen die Patientinnen in 18/73 Fällen (23 %) ein path. UtA auf. Unter diesen Fällen waren die Feten in 2/18 Fällen (11 %) wachstumsretardiert, in 4/18 Fällen (22 %) kamen die Neugeborenen zu früh auf die Welt, in 1/18 Fällen (6 %) entwickelten die Neugeborenen eine Asphyxie und in ebenfalls 1/18 Fällen (6 %) starben die Neugeborenen postpartal. Ein IUFT kam nicht vor.

Ein norm. UtA wurde in dieser Gruppe in 55/73 Fällen (71 %) verzeichnet. Unter diesen Fällen gab es 5 % wachstumsretardierte Feten (3/55 Feten) und 15 % Frühgeburten (8/55 Neugeborenen). IUFT, Asphyxie und Tod traten nicht auf.

3.3.2.4 Geburtsmodus

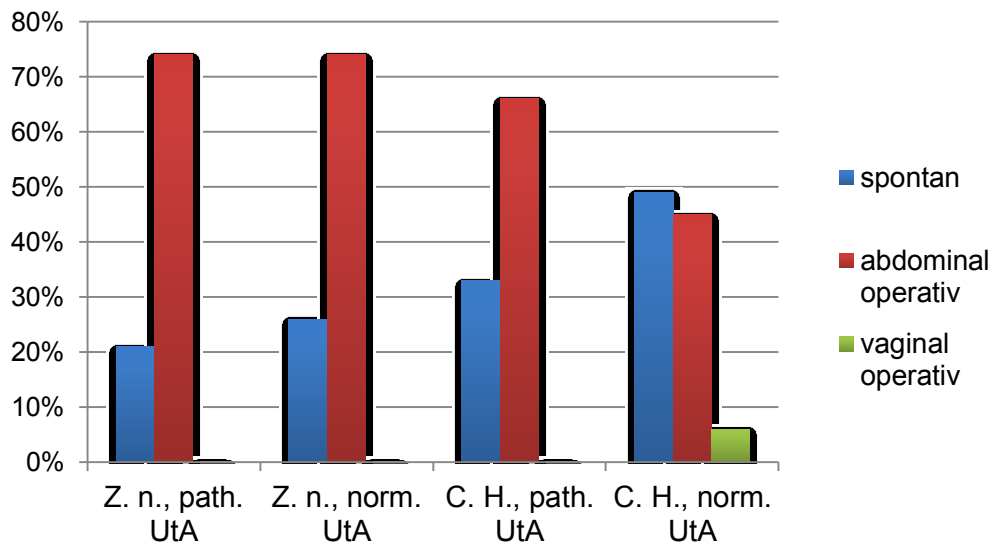


Abbildung 64 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H.

In der Gruppe Z. n. war bei den meisten Patientinnen die Sectio geplant. Operative vaginale Entbindungen wurden nicht durchgeführt.

Patientinnen mit path. UtA hatten in 4/19 Fällen (21 %) Spontangeburt und in 14/19 Fällen (74 %) abdominal operative Entbindungen (11/19 (58 %) primäre Sectiones und 3/19 (16 %) sekundäre Sectiones). Die fehlenden 5 % fallen auf eine Patientin mit IUFT.

Patientinnen mit norm. UtA haben in der Gruppe Z. n. in 11/42 Fällen (26 %) spontan entbunden, in 27/42 Fällen (64 %) war die primäre Sectio geplant und in 4/42 Fällen (10 %) musste die sekundäre Sectio durchgeführt werden (31/42 (74 %) abdominal operative Entbindungen).

In Gruppe 2 (C. H.) haben Patientinnen mit pathologischem Doppler in 6/18 Fällen (33 %) spontan entbunden, in weiteren 6/18 Fällen (33 %) war die primäre Sectio geplant. Sekundär musste eine Sectio ebenfalls in 6/18 Fällen (33 %) durchgeführt werden (12/18 (66 %) abdominal operative Entbindungen). Operative vaginale Geburtsbeendigung wurden keine durchgeführt.

Patientinnen mit unauffälligem Doppler hatten in der Gruppe C. H. in 27/55 Fällen (49 %) Spontangeburt und in 25/55 Fällen (45 %) abdominal operative Entbindungen (15/55 (27 %) primäre Sectiones und 10/55 (18 %) sekundäre Sectiones). In 3/55 Fällen (6 %) fanden operative vaginale Geburtsbeendigungen statt (in 1/55 Fällen (2 %) Forceps und in 2/55 Fällen (4 %) Vakuum).

3.4 Trimenon 1 und Trimenon 2

Die folgenden Tabellen sollen nun zeigen bei wie vielen Patientinnen ein pathologisches Dopplernergebnis (beidseitiges Notching) bzw. ein unauffälliges Dopplernergebnis (kein beidseitiges Notching) im II. Trimenon, als solches bereits im I. Trimenon beschrieben worden ist.

Die erste Tabelle gibt diese Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation wider, die zweite für die Gruppe Z. n. und die dritte für die Vergleichsgruppe C. H.

Tabelle 8 Trimenon 1+2, Gesamtpopulation

		Gesamtpopulation		path. UtA Tr2		
				<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>nein</i>
path. UtA Tr1	<i>ja</i>	Anzahl	14	1	10	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	37,8	16,7	10,4	
	<i>k.A.</i>	Anzahl	23	1	66	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	62,2	16,7	68,8	
	<i>nein</i>	Anzahl	0	4	20	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	0,0	66,7	20,8	

Tabelle 9 Trimenon 1+2, Gruppe Z. n.

		Z. n.		path. UtA Tr2		
				<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>nein</i>
path. UtA Tr1	<i>ja</i>	Anzahl	10	0	7	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	55,6	0,0	16,7	
	<i>k.A.</i>	Anzahl	8	1	26	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	44,4	100,0	61,9	
	<i>nein</i>	Anzahl	0	0	9	
		% innerhalb von path. UtA Tr2	0,0	0,0	21,4	

Tabelle 10 Trimenon 1+2, Gruppe C. H.

path. UtA Tr1		C. H.		path. UtA Tr2		
				<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>nein</i>
<i>ja</i>	Anzahl			4	1	3
	% innerhalb von path. UtA Tr2			21,1	20,0	5,6
<i>k.A.</i>	Anzahl			15	0	40
	% innerhalb von path. UtA Tr2			78,9	0,0	74,1
<i>nein</i>	Anzahl			0	0	9
	% innerhalb von path. UtA Tr2			0,0	0,0	21,4

3.5 Pulsatilitätsindex

Tabelle 11 PI-Werte

Gruppe		PI dex_Tr1	PI sin_Tr1	PI dex_Tr2	PI sin_Tr2
Z. n.	N	26	27	61	61
	Mittelwert	1.7	1.7	1.2	1.2
	Standardabweichung	0.7	0.9	0.6	0.6
	Median	1.6	1.5	1.1	1.1
	Minimum	0.43	0.47	0.33	0.4
	Maximum	3.4	4.9	3.0	3.2
C. H.	N	22	22	73	73
	Mittelwert	1.3	1.2	1.0	1.0
	Standardabweichung	0.5	0.4	0.5	0.5
	Median	1.3	1.2	0.9	0.9
	Minimum	0.5	0.4	0.4	0.4
	Maximum	2.1	2.5	2.3	2.6
Gesamt	N	48	49	134	134
	Mittelwert	1.5	1.5	1.1	1.1
	Standardabweichung	0.6	0.8	0.6	0.5
	Median	1.4	1.3	0.9	1.0
	Minimum	0.4	0.4	0.3	0.4
	Maximum	3.4	4.9	3.0	3.2

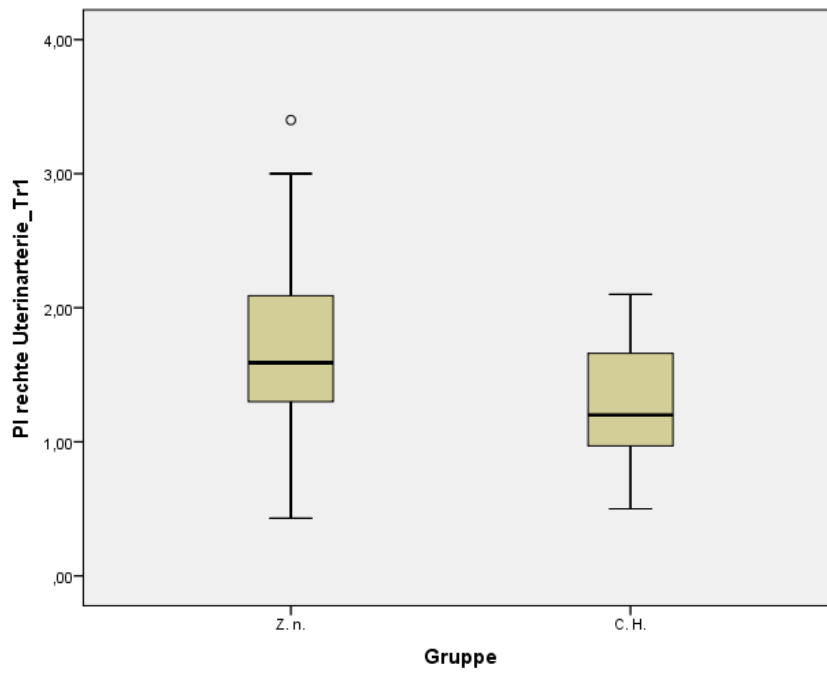


Abbildung 65 PI rechts im Gruppenvergleich, Tr1

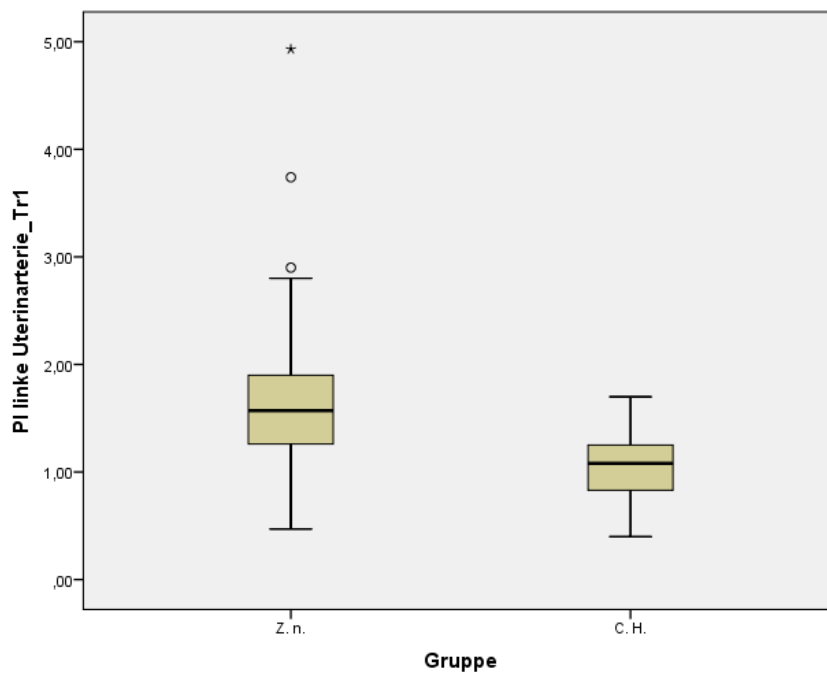


Abbildung 66 PI links im Gruppenvergleich

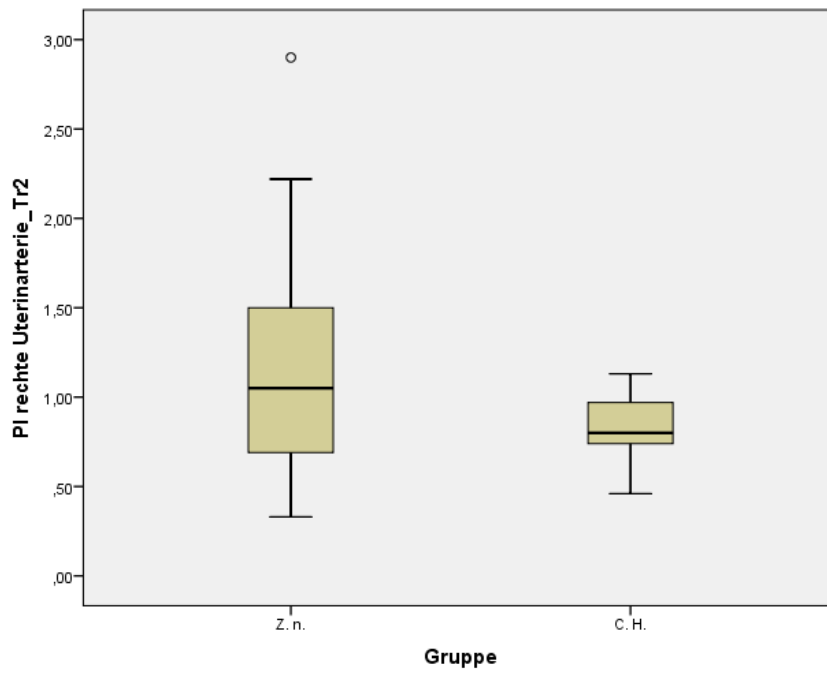


Abbildung 67 PI rechts im Gruppenvergleich, Tr2

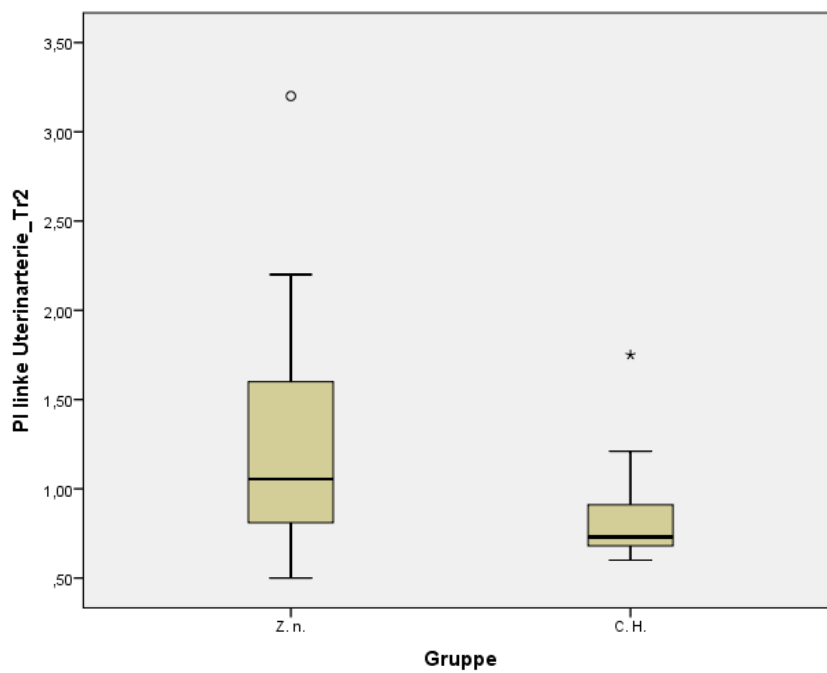


Abbildung 68 PI links im Gruppenvergleich, Tr2

3.5.1 PI in Abhängigkeit eines Notch

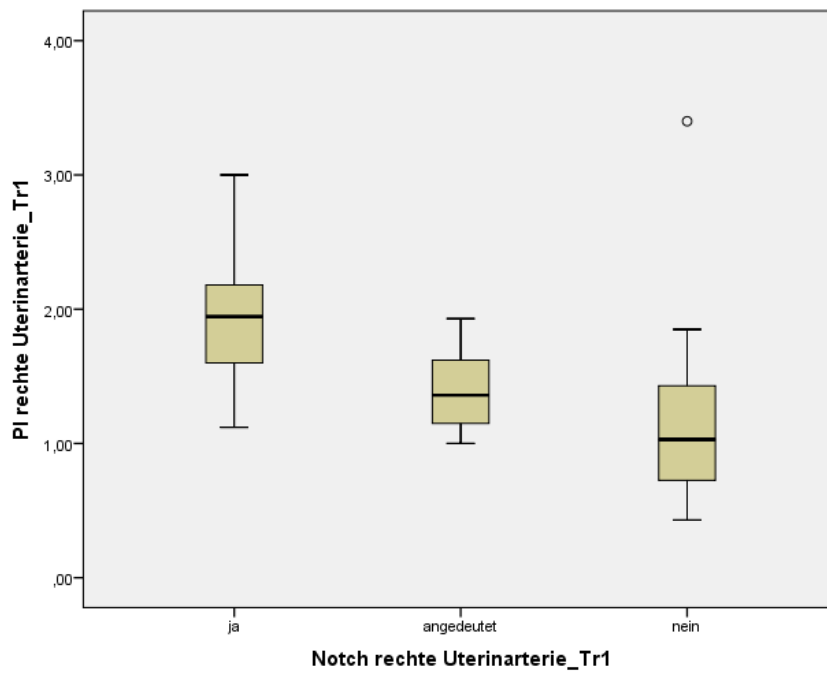


Abbildung 69 PI rechts in Abhängigkeit eines Notch rechts, Tr1

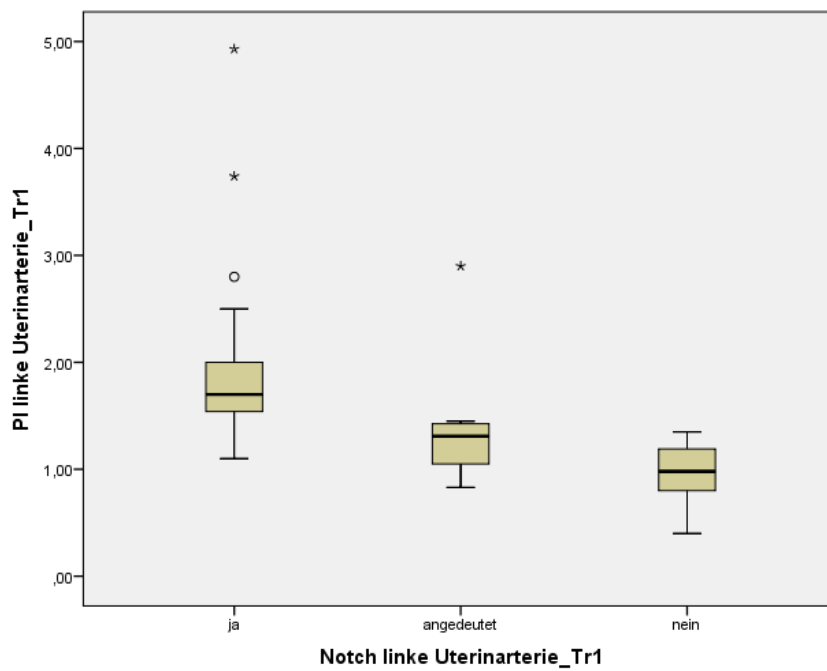


Abbildung 70 PI links in Abhängigkeit eines Notch links, Tr1

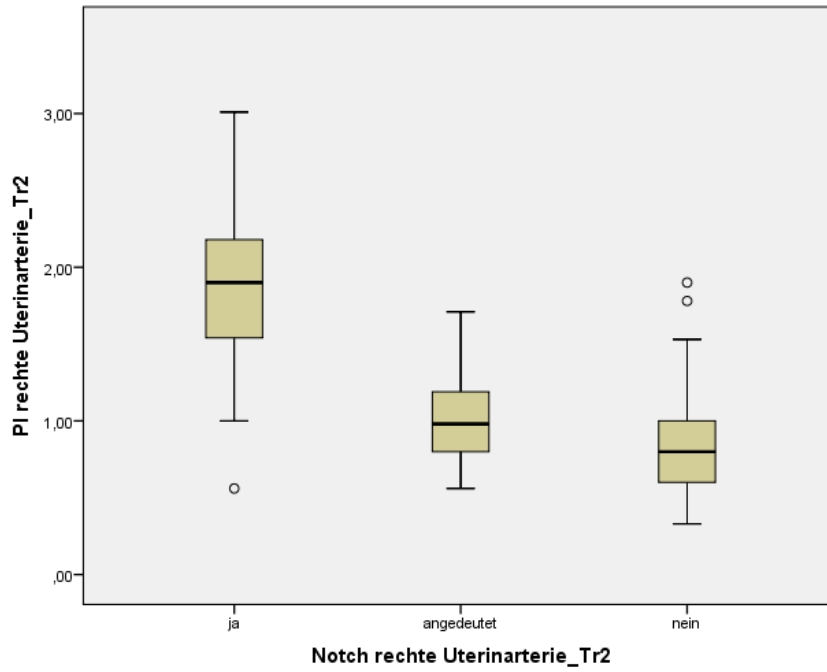


Abbildung 71 PI rechts in Abhängigkeit eines Notch rechts, Tr2

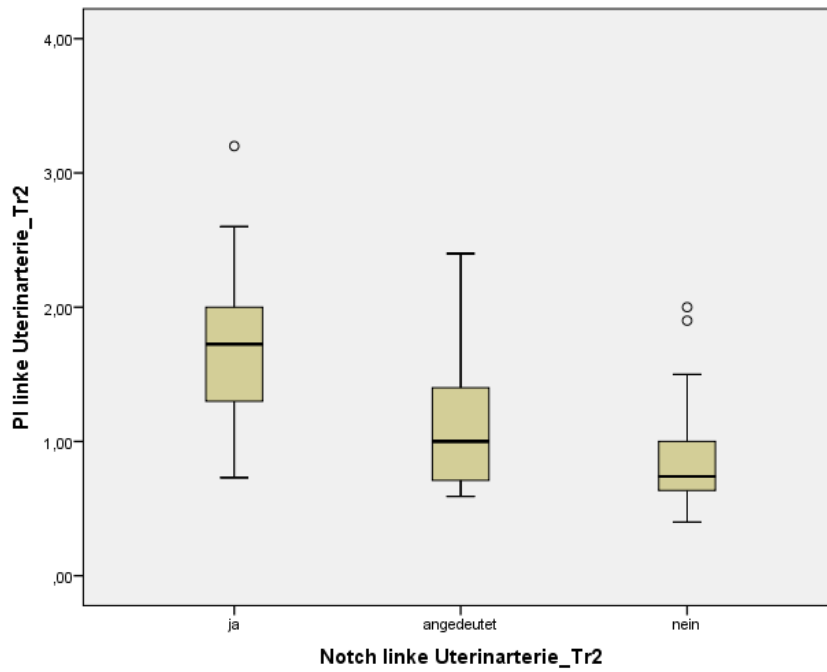


Abbildung 72 PI links in Abhängigkeit eines Notch links, Tr2

3.5.2 PI in Abhängigkeit von P/E/H

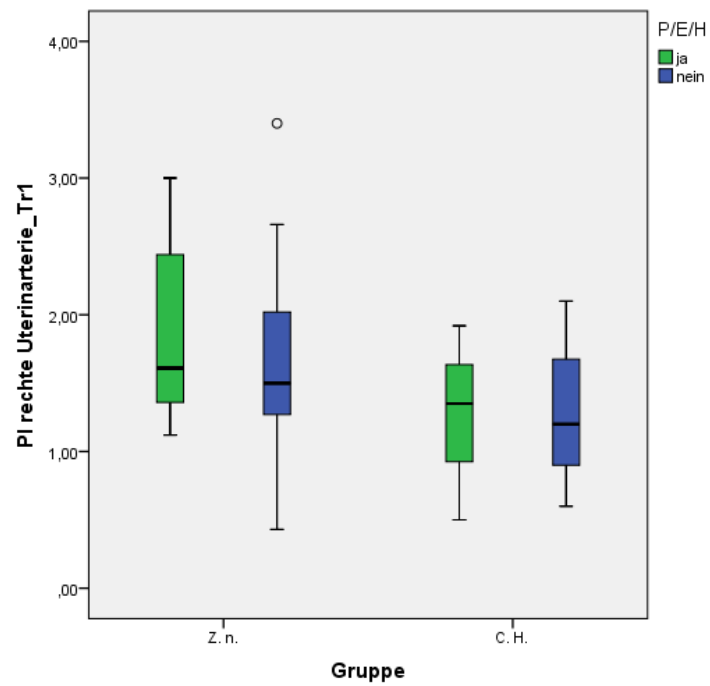


Abbildung 73 PI rechts im I. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H

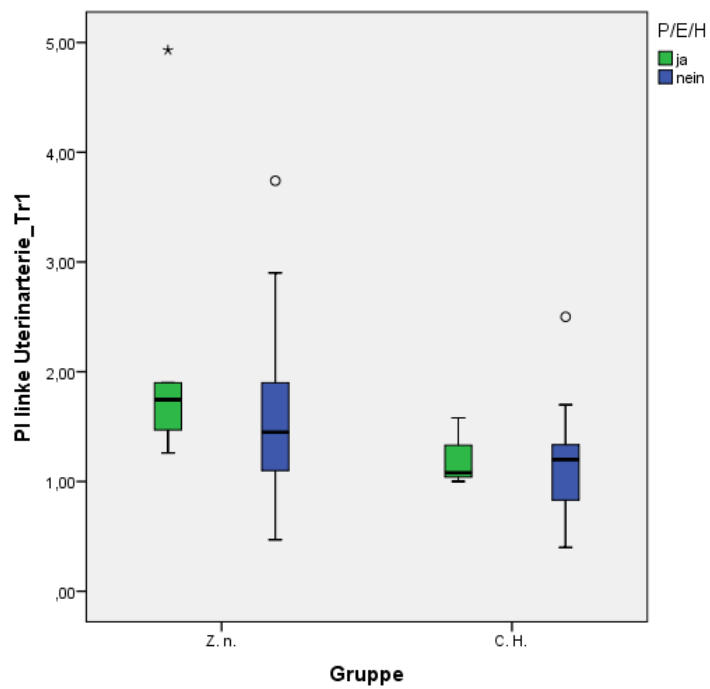


Abbildung 74 PI links im I. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H

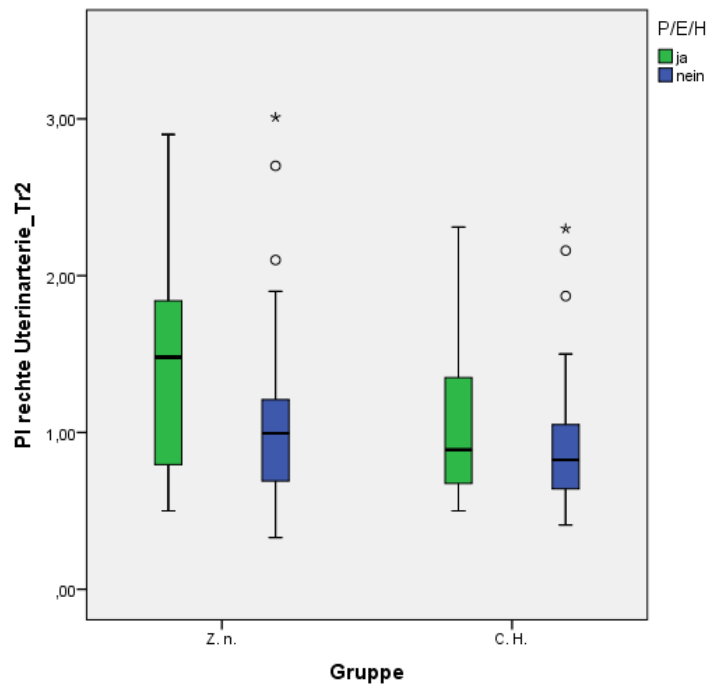


Abbildung 75 PI rechts im II. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H

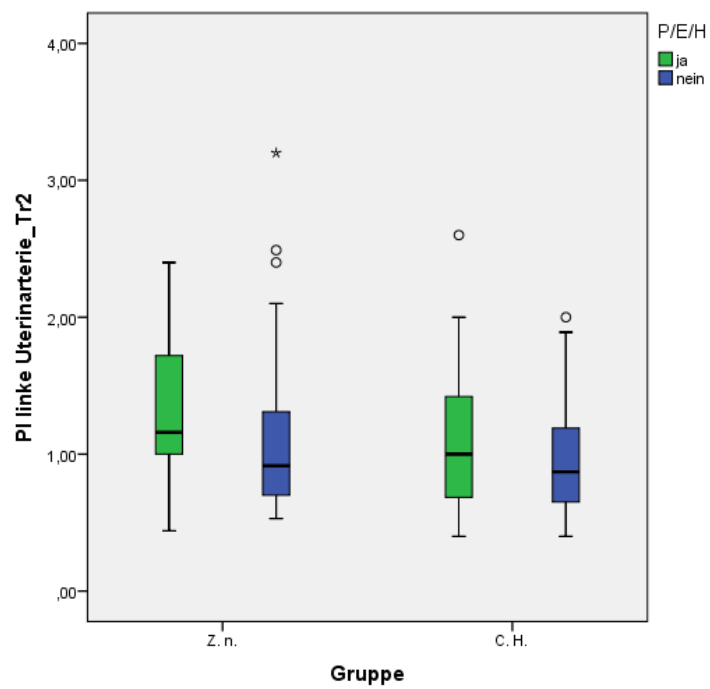


Abbildung 76 PI links im II. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H

3.6 Prognostische Wertigkeit für beidseitiges Notching

Zur Evaluierung der prognostischen Wertigkeit wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet. Als pathologisches Doppleruntersuchungsergebnis der Uterinarterien wurde ausschließlich ein beidseitiges Notching ungeachtet der PI-Werte gewertet.

3.6.1 Doppleruntersuchungen der Uterinarterien im I. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 12 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	6	19
norm. UtA	3	22

<i>Sensitivität:</i>	67 %	(95 %-CI: 30-93 %)
<i>Spezifität:</i>	54 %	(95 %-CI: 37-69 %)
<i>PPV:</i>	24 %	(95 %-CI: 09-45 %)
<i>NPV:</i>	88 %	(95 %-CI: 69-97 %)
<i>Prävalenz:</i>	18 %	(95 %-CI: 09-31 %)

Tabelle 13 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	1	24
norm. UtA	1	24

<i>Sensitivität:</i>	50 %	(95 %-CI: 01-99 %)
<i>Spezifität:</i>	50 %	(95 %-CI: 35-65 %)
<i>PPV:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-20 %)
<i>NPV:</i>	96 %	(95 %-CI: 80-100 %)
<i>Prävalenz:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-14 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 14 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	5	12
norm. UtA	1	9

<i>Sensitivität:</i>	83 %	(95 %-CI: 36-100 %)
<i>Spezifität:</i>	43 %	(95 %-CI: 22-66 %)
<i>PPV:</i>	29 %	(95 %-CI: 10-56 %)
<i>NPV:</i>	90 %	(95 %-CI: 55-100 %)
<i>Prävalenz:</i>	22 %	(95 %-CI: 09-42 %)

Tabelle 15 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	1	17
norm. UtA	1	9

<i>Sensitivität:</i>	50 %	(95 %-CI: 01-99 %)
<i>Spezifität:</i>	65 %	(95 %-CI: 44-83 %)
<i>PPV:</i>	10 %	(95 %-CI: 00-45 %)

NPV: 94 % (95 %-CI: 73-100 %)
 Prävalenz: 07 % (95 %-CI: 01-24 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 16 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	2	6
norm. UtA	3	12

Sensitivität: 40 % (95 %-CI: 05-85 %)
 Spezifität: 67 % (95 %-CI: 41-87 %)
 PPV: 25 % (95 %-CI: 03-65 %)
 NPV: 80 % (95 %-CI: 52-96 %)
 Prävalenz: 22 % (95 %-CI: 07-44 %)

Tabelle 17 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	7
norm. UtA	0	15

Sensitivität: -- -- (95 %-CI: -- -- -- --)
 Spezifität: 68 % (95 %-CI: 45-86 %)
 PPV: 00 % (95 %-CI: 00-41 %)
 NPV: 100 % (95 %-CI: 78-100 %)
 Prävalenz: 00 % (95 %-CI: 00-15 %)

3.6.2 Doppleruntersuchungen der Uterinarterien im II. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 18 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	16	21
norm. UtA	30	67

<i>Sensitivität:</i>	35 %	(95 %-CI: 21-50 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 66-85 %)
<i>PPV:</i>	43 %	(95 %-CI: 27-61 %)
<i>NPV:</i>	69 %	(95 %-CI: 59-78 %)
<i>Prävalenz:</i>	34 %	(95 %-CI: 26-43 %)

Tabelle 19 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	5	31
norm. UtA	8	89

<i>Sensitivität:</i>	62 %	(95 %-CI: 32-86 %)
<i>Spezifität:</i>	26 %	(95 %-CI: 18-35 %)
<i>PPV:</i>	08 %	(95 %-CI: 04-16 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 71-95 %)
<i>Prävalenz:</i>	10 %	(95 %-CI: 05-16 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 20 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	10	8
norm. UtA	15	28

<i>Sensitivität:</i>	40 %	(95 %-CI: 21-61 %)
<i>Spezifität:</i>	78 %	(95 %-CI: 61-90 %)
<i>PPV:</i>	56 %	(95 %-CI: 31-78 %)
<i>NPV:</i>	65 %	(95 %-CI: 49-79 %)
<i>Prävalenz:</i>	41 %	(95 %-CI: 29-54 %)

Tabelle 21 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	3	15
norm. UtA	5	37

<i>Sensitivität:</i>	38 %	(95 %-CI: 09-76 %)
<i>Spezifität:</i>	71 %	(95 %-CI: 57-83 %)
<i>PPV:</i>	17 %	(95 %-CI: 04-41 %)
<i>NPV:</i>	88 %	(95 %-CI: 74-96 %)
<i>Prävalenz:</i>	13 %	(95 %-CI: 06-25 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 22 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	8	16
norm. UtA	15	39

<i>Sensitivität:</i>	35 %	(95 %-CI: 16-57 %)
<i>Spezifität:</i>	71 %	(95 %-CI: 57-82 %)
<i>PPV:</i>	33 %	(95 %-CI: 16-55 %)
<i>NPV:</i>	72 %	(95 %-CI: 58-84 %)
<i>Prävalenz:</i>	29 %	(95 %-CI: 20-41 %)

Tabelle 23 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	2	16
norm. UtA	3	52

<i>Sensitivität:</i>	40 %	(95 %-CI: 05-85 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 65-86 %)
<i>PPV:</i>	11 %	(95 %-CI: 01-35 %)
<i>NPV:</i>	95 %	(95 %-CI: 85-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	07 %	(95 %-CI: 02-15 %)

3.7 Prognostische Wertigkeit für $PI \geq 2.5$

Als pathologisches Untersuchungsergebnis wurde ausschließlich ein gemessener PI-Wert ≥ 2.5 in der rechten und/oder der linken Uterinarterie gewertet, ungeachtet eines ein- oder beidseitigen Notchings.

3.7.1 Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 24 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. ≥ 2.5	2	5
PI dex. < 2.5	7	35

<i>Sensitivität:</i>	22 %	(95 %-CI: 03-60 %)
<i>Spezifität:</i>	88 %	(95 %-CI: 73-96 %)
<i>PPV:</i>	29 %	(95 %-CI: 04-71 %)
<i>NPV:</i>	83 %	(95 %-CI: 69-93 %)
<i>Prävalenz:</i>	18 %	(95 %-CI: 09-32 %)

Tabelle 25 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. ≥ 2.5	0	7
PI dex. < 2.5	2	40

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-84 %)
<i>Spezifität:</i>	85 %	(95 %-CI: 72-94 %)
<i>PPV:</i>	00%	(95 %-CI: 00-41 %)
<i>NPV:</i>	95 %	(95 %-CI: 84-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-14 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 26 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. \geq 2.5	2	4
PI dex. < 2.5	4	17

<i>Sensitivität:</i>	33 %	(95 %-CI: 04-78 %)
<i>Spezifität:</i>	81 %	(95 %-CI: 58-95 %)
<i>PPV:</i>	33 %	(95 %-CI: 04-78 %)
<i>NPV:</i>	81 %	(95 %-CI: 58-95 %)
<i>Prävalenz:</i>	22 %	(95 %-CI: 09-42 %)

Tabelle 27 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. \geq 2.5	0	6
PI dex. < 2.5	2	19

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-84 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 55-91 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-46 %)
<i>NPV:</i>	90 %	(95 %-CI: 70-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	07 %	(95 %-CI: 01-24 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 28 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. \geq 2.5	0	1
PI dex. < 2.5	3	18

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-71 %)
<i>Spezifität:</i>	95 %	(95 %-CI: 74-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-97 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 64-97 %)
<i>Prävalenz:</i>	14 %	(95 %-CI: 03-35 %)

Tabelle 29 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und IUGR, Tr1, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. \geq 2.5	0	1
PI dex. < 2.5	0	21

<i>Sensitivität:</i>	-- --	(95 %-CI: -- -- -- --)
<i>Spezifität:</i>	95 %	(95 %-CI: 77-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-97 %)
<i>NPV:</i>	100 %	(95 %-CI: 84-100 %)
<i>Prävalenz:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-15 %)

3.7.2 Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 30 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. \geq 2.5	3	2
PI dex. < 2.5	43	86

<i>Sensitivität:</i>	07 %	(95 %-CI: 01-18 %)
<i>Spezifität:</i>	98 %	(95 %-CI: 92-100 %)
<i>PPV:</i>	60 %	(95 %-CI: 15-95 %)
<i>NPV:</i>	67 %	(95 %-CI: 58-75 %)
<i>Prävalenz:</i>	34 %	(95 %- CI: 26-43 %)

Tabelle 31 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. \geq 2.5	0	4
PI dex. < 2.5	13	116

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-25 %)
<i>Spezifität:</i>	97 %	(95 %-CI: 92-99 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-60 %)
<i>NPV:</i>	90 %	(95 %-CI: 83-95 %)
<i>Prävalenz:</i>	10 %	(95 %-CI: 05-16 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 32 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. \geq 2.5	2	2
PI dex. < 2.5	22	35

<i>Sensitivität:</i>	08 %	(95 %-CI: 01-27 %)
<i>Spezifität:</i>	95 %	(95 %-CI: 82-99 %)
<i>PPV:</i>	50 %	(95 %-CI: 07-93 %)
<i>NPV:</i>	61 %	(95 %-CI: 48-74 %)
<i>Prävalenz:</i>	39 %	(95 %-CI: 27-53 %)

Tabelle 33 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. \geq 2.5	0	3
PI dex. < 2.5	8	49

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-37 %)
<i>Spezifität:</i>	94 %	(95 %-CI: 84-99 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-71 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 74-94 %)
<i>Prävalenz:</i>	13 %	(95 %-CI: 06-25 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 34 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
PI dex. \geq 2.5	1	0
PI dex. < 2.5	21	51

Sensitivität: 05 % (95 %-CI: 00-23 %)

Spezifität: 100 % (95 %-CI: 93-100 %)

PPV: 100 % (95 %-CI: 03-100 %)

NPV: 71 % (95 %-CI: 59-81 %)

Prävalenz: 30 % (95 %-CI: 20-42 %)

Tabelle 35 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
PI dex. \geq 2.5	0	1
PI dex. < 2.5	5	67

Sensitivität: 00 % (95 %-CI: 00-52 %)

Spezifität: 99 % (95 %-CI: 92-100 %)

PPV: 00 % (95 %-CI: 00-97 %)

NPV: 93 % (95 %-CI: 85-98 %)

Prävalenz: 07 % (95 %-CI: 02-15 %)

3.8 Prognostische Wertigkeit für PI \geq 2.5 und beidseitiges Notching

Als pathologisches Untersuchungsergebnis wurde ausschließlich beidseitiges Notching mit gleichzeitig erhöhtem PI \geq 2.5 (ein- oder beidseitig) gewertet.

3.8.1 Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 36 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	2	5
norm. UtA	7	35

<i>Sensitivität:</i>	22 %	(95 %-CI: 03-60 %)
<i>Spezifität:</i>	88 %	(95 %-CI: 73-96 %)
<i>PPV:</i>	29 %	(95 %-CI: 04-71 %)
<i>NPV:</i>	83 %	(95 %-CI: 69-93 %)
<i>Prävalenz:</i>	18 %	(95 %-CI: 09-32 %)

Tabelle 37 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und IUGR, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	7
norm. UtA	2	40

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-84 %)
<i>Spezifität:</i>	85 %	(95 %-CI: 72-94 %)

<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-41 %)
<i>NPV:</i>	95 %	(95 %-CI: 84-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-14 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 38 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	2	4
norm. UtA	4	17

<i>Sensitivität:</i>	33 %	(95 %-CI: 04-78 %)
<i>Spezifität:</i>	81 %	(95 %-CI: 58-95 %)
<i>PPV:</i>	33 %	(95 %-CI: 04-78 %)
<i>NPV:</i>	81 %	(95 %-CI: 58-95 %)
<i>Prävalenz:</i>	22 %	(95 %-CI: 09-42 %)

Tabelle 39 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	6
norm. UtA	2	19

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-84 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 55-91 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-46 %)
<i>NPV:</i>	90 %	(95 %-CI: 70-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	07 %	(95 %-CI: 01-24 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 40 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	0	1
norm. UtA	3	18

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-71 %)
<i>Spezifität:</i>	95 %	(95 %-CI: 74-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-97 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 64-97 %)
<i>Prävalenz:</i>	14 %	(95 %-CI: 03-35 %)

Tabelle 41 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und IUGR, Tr1, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	1
norm. UtA	0	21

<i>Sensitivität:</i>	-- --	(95 %-CI: -- -- -- --)
<i>Spezifität:</i>	95 %	(95 %-CI: 77-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-97 %)
<i>NPV:</i>	100 %	(95 %-CI: 84-100 %)
<i>Prävalenz:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-15 %)

3.8.2 Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 42 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	2	1
norm. UtA	44	87

<i>Sensitivität:</i>	04 %	(95 %-CI: 01-15 %)
<i>Spezifität:</i>	99 %	(95 %-CI: 94-100 %)
<i>PPV:</i>	67 %	(95 %-CI: 09-99 %)
<i>NPV:</i>	66 %	(95 %-CI: 58-74 %)
<i>Prävalenz:</i>	34 %	(95 %-CI: 26-43 %)

Tabelle 43 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	2
norm. UtA	13	118

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-25 %)
<i>Spezifität:</i>	98 %	(95 %-CI: 94-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-84 %)
<i>NPV:</i>	90 %	(95 %-CI: 84-95 %)
<i>Prävalenz:</i>	10 %	(95 %-CI: 05-16 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 44 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	1	1
norm. UtA	23	36

<i>Sensitivität:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-21 %)
<i>Spezifität:</i>	97 %	(95 %-CI: 86-100 %)
<i>PPV:</i>	50 %	(95 %-CI: 01-99 %)
<i>NPV:</i>	61 %	(95 %-CI: 47-73 %)
<i>Prävalenz:</i>	39 %	(95 %-CI: 27-53 %)

Tabelle 45 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	1
norm. UtA	8	51

<i>Sensitivität:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-37 %)
<i>Spezifität:</i>	98 %	(95 %-CI: 90-100 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-97 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 75-94 %)
<i>Prävalenz:</i>	13 %	(95 %-CI: 06-25 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 46 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	1	0
norm. UtA	21	51

Sensitivität: 05 % (95 %-CI: 00-23 %)

Spezifität: 100 % (95 %-CI: 93-100 %)

PPV: 100 % (95 %-CI: 03-100 %)

NPV: 71 % (95 %-CI: 59-81 %)

Prävalenz: 30 % (95 %-CI: 20-42 %)

Tabelle 47 Vierfeldertafel PI \geq 2.5 + Notching und IUGR, Tr2, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	1
norm. UtA	5	67

Sensitivität: 00 % (95 %-CI: 00-52 %)

Spezifität: 99 % (95 %-CI: 92-100 %)

PPV: 00 % (95 %-CI: 00-97 %)

NPV: 93 % (95 %-CI: 85-98 %)

Prävalenz: 07 % (95 %-CI: 02-15 %)

3.9 Prognostische Wertigkeit für beidseitiges Notching und/oder PI \geq 2.5

3.9.1 Dopplermessungen der Uterinarterien im I. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 48 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	6	19
norm. UtA	3	21

<i>Sensitivität:</i>	67 %	(95 %-CI: 30-93 %)
<i>Spezifität:</i>	53 %	(95 %-CI: 36-86 %)
<i>PPV:</i>	24 %	(95 %-CI: 09-45 %)
<i>NPV:</i>	88 %	(95 %-CI: 68-97 %)
<i>Prävalenz:</i>	18 %	(95 %-CI: 09-32 %)

Tabelle 49 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	1	24
norm. UtA	1	23

<i>Sensitivität:</i>	50 %	(95 %-CI: 01-99 %)
<i>Spezifität:</i>	49 %	(95 %-CI: 34-64 %)
<i>PPV:</i>	04 %	(95 %-CI: 00-20 %)
<i>NPV:</i>	96 %	(95 %-CI: 79-100 %)

Prävalenz: 04 % (95 %-CI: 00-14 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 50 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	5	12
norm. UtA	1	9

Sensitivität: 83 % (95 %-CI: 36-100 %)

Spezifität: 43 % (95 %-CI: 22-66 %)

PPV: 29 % (95 %-CI: 10-56 %)

NPV: 90 % (95 %-CI: 55-100 %)

Prävalenz: 22 % (95 %-CI: 09-42 %)

Tabelle 51 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	1	16
norm. UtA	1	9

Sensitivität: 50 % (95 %-CI: 01-99 %)

Spezifität: 36 % (95 %-CI: 18-57 %)

PPV: 06 % (95 %-CI: 00-29 %)

NPV: 90 % (95 %-CI: 55-100 %)

Prävalenz: 07 % (95 %-CI: 01-24 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 52 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	1	7
norm. UtA	2	12

<i>Sensitivität:</i>	33 %	(95 %-CI: 01-91 %)
<i>Spezifität:</i>	63 %	(95 %-CI: 38-84 %)
<i>PPV:</i>	13 %	(95 %-CI: 00-53 %)
<i>NPV:</i>	86 %	(95 %-CI: 57-98 %)
<i>Prävalenz:</i>	14 %	(95 %-CI: 03-35 %)

Tabelle 53 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr1, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	0	8
norm. UtA	0	14

<i>Sensitivität:</i>	---	(95 %-CI: -- -- --)
<i>Spezifität:</i>	64 %	(95 %-CI: 41-83 %)
<i>PPV:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-37 %)
<i>NPV:</i>	100 %	(95 %-CI: 77-100 %)
<i>Prävalenz:</i>	00 %	(95 %-CI: 00-15 %)

3.9.2 Dopplermessungen der Uterinarterien im II. Trimenon

Gesamtpopulation

Tabelle 54 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	17	22
norm. UtA	29	66

<i>Sensitivität:</i>	37 %	(95 %-CI: 23-52 %)
<i>Spezifität:</i>	75 %	(95 %-CI: 65-84 %)
<i>PPV:</i>	44 %	(95 %-CI: 28-60 %)
<i>NPV:</i>	69 %	(95 %-CI: 59-79 %)
<i>Prävalenz:</i>	34 %	(95 %-CI: 26-43 %)

Tabelle 55 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	5	33
norm. UtA	8	87

<i>Sensitivität:</i>	38 %	(95 %-CI: 14-68 %)
<i>Spezifität:</i>	73 %	(95 %-CI: 64-80 %)
<i>PPV:</i>	13 %	(95 %-CI: 04-28 %)
<i>NPV:</i>	92 %	(95 %-CI: 84-96 %)
<i>Prävalenz:</i>	10 %	(95 %-CI: 05-16 %)

Gruppe Z. n.

Tabelle 56 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	11	10
norm. UtA	13	27

<i>Sensitivität:</i>	46 %	(95 %-CI: 26-67 %)
<i>Spezifität:</i>	73 %	(95 %-CI: 56-86 %)
<i>PPV:</i>	52 %	(95 %-CI: 30-74 %)
<i>NPV:</i>	68 %	(95 %-CI: 51-81 %)
<i>Prävalenz:</i>	39 %	(95 %-CI: 27-53 %)

Tabelle 57 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	3	17
norm. UtA	5	35

<i>Sensitivität:</i>	38 %	(95 %-CI: 09-76 %)
<i>Spezifität:</i>	67 %	(95 %-CI: 53-80 %)
<i>PPV:</i>	15 %	(95 %-CI: 03-38 %)
<i>NPV:</i>	88 %	(95 %-CI: 73-96 %)
<i>Prävalenz:</i>	13 %	(95 %-CI: 06-25 %)

Gruppe C. H.

Tabelle 58 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H.

	P/E/H ja	P/E/H nein
path. UtA	6	12
norm. UtA	16	39

<i>Sensitivität:</i>	27 %	(95 %-CI: 11-50 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 63-87 %)
<i>PPV:</i>	33 %	(95 %-CI: 13-59 %)
<i>NPV:</i>	71 %	(95 %-CI: 57-82 %)
<i>Prävalenz:</i>	30 %	(95 %-CI: 20-42 %)

Tabelle 59 Vierfeldertafel Notching und/oder PI \geq 2.5 und IUGR, Tr2, Gruppe C. H.

	IUGR ja	IUGR nein
path. UtA	2	16
norm. UtA	3	52

<i>Sensitivität:</i>	40 %	(95 %-CI: 05-85 %)
<i>Spezifität:</i>	76 %	(95 %-CI: 65-86 %)
<i>PPV:</i>	11 %	(95 %-CI: 01-35 %)
<i>NPV:</i>	95 %	(95 %-CI: 85-99 %)
<i>Prävalenz:</i>	07 %	(95 %-CI: 02-15 %)

3.10 Mehrlingsschwangerschaften

Unter den 139 Studienteilnehmerinnen befindet sich eine Patientin, die Zwillinge geboren hat. Mit dem Risikofaktor Z. n. P/E/H wurde sie Gruppe 1 zugerechnet, sie wies aber auch einen chronischen Hypertonus, Adipositas und eine immunologische Erkrankung auf. Dopplerflussmessungen der Uterinarterien wurden nur im II. Trimenon durchgeführt, ergaben jedoch kein pathologisches Ergebnis. Die Patientin entwickelte dennoch eine Pfropfpräeklampsie. Neben α -Methyldopa wurde sie mit AT1-Antagonisten und Diuretika behandelt. Die wachstumsretardierten Zwillinge wurden in der 32. SSW. mittels primärer Sectio entbunden, ein Neugeborenes verstarb.

Eine Zwillingsschwangerschaft bzw. eine Mehrlingsschwangerschaft ist eine besondere Gegebenheit. Sie repräsentiert keinen Normalfall, sondern eine Risikoschwangerschaft. Studien, die die Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien in Mehrlingsschwangerschaften untersuchen, sind rar und können meist nur eine kleine Fallzahl aufweisen. Die wenigen durchgeführten berichten von niedrigeren PI- bzw. RI-Werten und auch von niedrigerer Sensitivität als bei Dopplerflussmessungen der Uterinarterien in Ein-Kind-Schwangerschaften (95).

Da vorliegende Studie nur einen Fall von Zwillingsschwangerschaft aufweisen kann, wurde die prognostische Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien in Mehrlingsschwangerschaften nicht weiter evaluiert.

4 Diskussion

4.1 Prävalenz P/E/H

In der Gesamtstudienpopulation haben 33 % der Frauen eine P/E/H entwickelt, 39 % in der Gruppe Z. n. und 28 % in der Gruppe C. H. Da vorliegende Studie in einem Hochrisikokollektiv durchgeführt wurde, ist diese hohe Prävalenz wenig überraschend und deckt sich mit der aktuellen Literatur.

Cameroni et al. führten eine retrospektive Studie in einer Hochrisikogruppe durch, zu der sie Patientinnen mit einem oder mehreren folgender Risikofaktoren zählten: P/E/H, IUFT, vorzeitige Plazentalösung oder IUGR des Feten in einer früheren Schwangerschaft oder chronischer Hypertonus. 15 % der Patientinnen entwickelten eine P/E/H (96).

In der Studie von Herraiz et al. wurde der Begriff der Hochrisikogruppe etwas weiter gefasst. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patientinnen eines oder mehrere folgender Merkmale aufweisen: P/E/H und/oder IUGR des Feten in einer früheren Schwangerschaft, chronischer Hypertonus, vorbestehender DM, Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankung, Thrombophilie, BMI > 30 kg/m². In ihrer Studienpopulation entwickelten 20 % eine P/E/H (97).

4.2 Prognostische Wertigkeit

Die prognostische Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien hinsichtlich der Entwicklung einer IUGR des Feten wurde zwar mittels Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV beschrieben (siehe Ergebnisse), jedoch soll sie aufgrund der für repräsentative Zahlen weit zu kleinen Anzahl an IUGR-Fällen hier nicht weiter besprochen werden. Im Folgenden bezieht sich die Diskussion der prognostischen Wertigkeit daher rein auf die Entwicklung einer P/E/H ± IUGR.

Folgende Tabelle gibt die Ergebnisse vorliegender Studie zusammengefasst wider

Tabelle 60 Zusammenfassung Ergebnisse

		<i>Sensitivität % (95 %-CI)</i>	<i>Spezifität % (95 %-CI)</i>	<i>PPV % (95 %-CI)</i>	<i>NPV % (95 %-CI)</i>	<i>Prävalenz % (95 %-CI)</i>
Notching, Tr1	<i>Präeklampsie</i>	67 ³ (30-93)	54 (37-69)	24 (09-45)	88 (69-97)	18 (09-31)
		83 ⁴ (36-100)	43 (22-66)	29 (10-56)	90 (55-100)	22 (09-42)
		40 ⁵ (05-85)	67 (41-87)	25 (03-65)	80 (52-96)	22 (07-44)
	<i>IUGR</i>	50 (01-99)	50 (35-65)	04 (00-20)	96 (80-100)	04 (00-14)
		50(01-99)	65 (44-83)	10 (00-45)	94 (73-100)	07 (01-24)
		--- (-- -- --)	68 (45-86)	00 (00-41)	100 (78-100)	00 (00-15)
Notching, Tr2	<i>Präeklampsie</i>	35 (21-50)	76 (66-85)	43 (27-61)	69 (59-78)	34 (26-43)
		40 (21-61)	78 (61-90)	56 (31-78)	65 (49-79)	41 (29-54)
		35 (16-57)	71 (57-82)	33 (16-55)	72 (58-84)	29 (20-41)
	<i>IUGR</i>	62 (32-86)	26 (18-35)	08 (04-16)	86 (71-95)	10 (05-16)
		38 (09-76)	71 (57-83)	17 (04-41)	88 (74-96)	13 (06-25)
		40 (05-85)	76 (65-86)	11 (01-35)	95 (85-99)	07 (02-15)
PI ≥ 2.5, Tr1	<i>Präeklampsie</i>	22 (03-60)	88 (73-96)	29 (04-71)	83 (69-93)	18 (09-32)
		33 (04-78)	81 (58-95)	33 (04-78)	81 (58-95)	22 (09-42)
		00 (00-71)	95 (74-100)	00 (00-97)	86 (64-97)	14 (03-35)
	<i>IUGR</i>	00 (00-84)	85 (72-94)	00 (00-41)	95 (84-99)	04 (00-14)
		00 (00-84)	76 (55-91)	00 (00-46)	90 (70-99)	07 (01-24)
		--- (-- -- --)	95 (77-100)	00 (00-97)	100 (84-100)	00 (00-15)
PI ≥ 2.5, Tr2	<i>Präeklampsie</i>	07 (01-18)	98 (92-100)	60 (15-95)	67 (58-75)	34 (26-43)
		08 (01-27)	95 (82-99)	50 (07-93)	61 (48-74)	39 (27-53)
		05 (00-23)	100 (93-100)	100 (03-100)	71 (59-81)	30 (20-42)
	<i>IUGR</i>	00 (00-25)	97 (92-99)	00 (00-60)	90 (83-95)	10 (05-16)
		00 (00-37)	94 (84-99)	00 (00-71)	86 (74-94)	13 (06-25)
		00 (00-52)	99 (92-100)	00 (00-97)	93(85-98)	07 (02-15)
PI ≥ 2.5 + Notching, Tr1	<i>Präeklampsie</i>	22 (03-60)	88 (73-96)	29 (04-71)	83 (69-93)	18 (09-32)
		33 (04-78)	81 (58-95)	33 (04-78)	81 (58-95)	22 (09-42)
		00 (00-71)	95 (74-100)	00 (00-97)	86 (64-97)	14 (03-35)
	<i>IUGR</i>	00 (00-84)	85 (72-94)	00 (00-41)	95 (84-99)	04 (00-14)
		00 (00-84)	76 (55-91)	00 (00-46)	90 (70-99)	07 (01-24)
		--- (-- -- --)	95 (77-100)	00 (00-97)	100 (84-100)	00 (00-15)
PI ≥ 2.5 + Notching, Tr2	<i>Präeklampsie</i>	04 (01-15)	99 (94-100)	67 (09-99)	66 (58-74)	34 (26-43)
		04 (00-21)	97 (86-100)	50 (01-99)	61 (47-73)	39 (27-53)
		05 (00-23)	100 (93-100)	100 (03-100)	71 (59-81)	30 (20-42)
	<i>IUGR</i>	00 (00-25)	98 (94-100)	00 (00-84)	90 (84-95)	10 (05-16)
		00 (00-37)	98 (90-100)	00 (00-97)	86 (75-94)	13 (06-25)
		00 (00-52)	99 (92-100)	00 (00-97)	93 (85-98)	07 (02-15)
Notching und/oder PI ≥ 2.5, Tr1	<i>Präeklampsie</i>	67 (30-93)	53 (36-86)	24 (09-45)	88 (68-97)	18 (09-32)
		83 (36-100)	43 (22-66)	29 (10-56)	90 (55-100)	22 (09-42)
		33 (01-91)	63 (38-84)	13 (00-53)	86 (57-98)	14 (03-35)
	<i>IUGR</i>	50 (01-99)	49 (34-64)	04 (00-20)	96 (79-100)	04 (00-14)
		50 (01-99)	36 (18-57)	06 (00-29)	90 (55-100)	07 (01-24)
		--- (-- -- --)	64 (41-83)	00 (00-37)	100 (77-100)	00 (00-15)
Notching und/oder PI ≥ 2.5, Tr2	<i>Präeklampsie</i>	37 (23-52)	75 (65-84)	44 (28-60)	69 (59-79)	34 (26-43)
		46 (26-76)	73 (56-86)	52 (30-74)	68 (51-81)	39 (27-53)
		27 (11-50)	76 (63-87)	33 (13-59)	71 (57-82)	30 (20-42)
	<i>IUGR</i>	38 (14-68)	73 (64-80)	13 (04-28)	92 (84-96)	10 (05-16)
		38 (09-76)	67 (53-80)	15 (03-38)	88 (73-96)	13 (06-25)
		40 (05-85)	76 (65-86)	11 (01-35)	95 (85-99)	07 (02-15)

³ Gesamtstudienpopulation⁴ Gruppe Z. n.⁵ Gruppe C. H.

Der Berechnung der prognostischen Wertigkeit liegt einmal als pathologisches Untersuchungsergebnis beidseitiges Notching zugrunde, das andere mal ein erhöhter PI ≥ 2.5 , im dritten Fall die Kombination aus erhöhtem PI ≥ 2.5 und beidseitigem Notching und im vierten Fall beidseitiges Notching und/oder PI ≥ 2.5 . Bei den letztgenannten Fällen ist bei der Interpretation Vorsicht geboten. Bei den meisten Patientinnen wurden die Dopplerflussprofile der Uterinarterien sowohl optisch anhand eines bestehenden oder fehlenden Notchings als auch quantitativ anhand gemessener PI-Werte beurteilt. Die dokumentierten Zahlenwerte beim PI sind aber schwer zu interpretieren, da die ständigen Veränderungen der Grenzwerte in der Literatur in den letzten Jahren, mit Verzögerung sowohl bei der Befundung als auch bei der Dokumentation berücksichtigt wurden. Der veränderte Wissensstand spiegelt sich daher in einer uneinheitlichen Datengrundlage wider, weshalb die daraus berechnete prognostische Wertigkeit lediglich als grobe Abschätzung dienen kann. Dies erklärt auch weshalb sich die berechneten Zahlen nicht mit der aktuellen Literatur decken. Aufgrund des beschriebenen Datenproblems, wird auf eine ausführliche Interpretation der gemessenen PI-Werte verzichtet.

Wenn nicht explizit auf eine andere Grundlage hingewiesen, bezieht sich daher im Folgenden ein pathologisches Untersuchungsergebnis stets auf ein bestehendes beidseitiges Notching, ungeachtet der PI-Werte.

4.2.1 I. Trimenon

Dopplerflussmessungen der Uterinarterien wurden im I. Trimenon nur bei 36 % (50 Patientinnen) der Gesamtstudienpopulation durchgeführt. Dabei wurde bei exakt der Hälfte der Patientinnen ein pathologischer Uterinadoppler verzeichnet. Die Hälfte mit pathologischem Uterinadoppler entwickelte in 24 % der Fälle eine P/E/H, die andere Hälfte mit normalem Uterinadoppler in 12 %.

Die Gruppen einzeln betrachtet, wiesen in der Gruppe Z. n. 64 % ein pathologisches Ergebnis auf, 36 % ein unauffälliges. 28 % der Patientinnen mit

pathologischem Ergebnis entwickelten in Folge eine P/E/H, unter den Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis entwickelten 10 % eine P/E/H.

In der Gruppe C. H. wurde bei 32 % der Patientinnen ein pathologisches Ergebnis dokumentiert, bei den restlichen 68 % ein unauffälliges. Patientinnen mit pathologischem Ergebnis entwickelten in 14 % der Fälle eine P/E/H, Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis in 13 %.

Diese Messergebnisse führten bei der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV zu folgenden Zahlen: 67 %, 54 %, 24 % und 88 % für die Gesamtstudienpopulation; 83 %, 43 %, 29 % und 90 % für die Gruppe Z. n.; 40 %, 67 %, 25 % und 80 % für die Gruppe C. H.

Die höhere Sensitivität im I. Trimenon ist weniger überraschend, da ein Notching im I. Trimester meist physiologisch ist und somit auch in normal verlaufenden Schwangerschaften häufig vorkommt. Bekräftigt wird diese durch die niedrigeren Werte für die Spezifität.

Crossen et al. konnten in ihrem Review nur von einer einzigen Studie berichten, die die Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im I. Trimenon (als pathologisches Ergebnis ausschließlich bilaterales Notching) in einem Hochrisikokollektiv untersuchten. Sie gaben eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 46 % an (11).

Prefumo et al. berichteten von einer Sensitivität von bis zu 75 % und einem NVP von bis zu 88 %. Ihre Hochrisikogruppe setzte sich nur aus Patientinnen zusammen, die in einer vorausgegangenen Schwangerschaft bereits eine P/E/H durchlitten haben. Evaluiert wurde die prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Auftretens von Schwangerschaftskomplikationen < 37. SSW. Unter Schwangerschaftskomplikationen fielen P/E/H, IUGR, vorzeitige Plazentalösung und IUFT. Für die Beurteilung der Dopplerflussprofile wurden RI und Notching verwendet (98).

4.2.2 II. Trimenon

Ungeachtet der Gruppenzuteilung, wurde im II. Trimenon bei 28 % der Studienteilnehmerinnen ein pathologisches Dopplerergebnis verzeichnet, i. e. bilaterales Notching, folglich wiesen 72 % ein unauffälliges Dopplerergebnis auf. Von den Patientinnen mit pathologischem Uterinadoppler entwickelten 43 % eine P/E/H. Patientinnen mit normalem Uterinadoppler entwickelten in 31 % der Fälle eine P/E/H.

Einzel betrachtet, hatten in der Gruppe Z. n. 31 % ein pathologisches Untersuchungsergebnis, 69 % ein unauffälliges. Patientinnen mit pathologischem Ergebnis entwickelten in 53 % der Fälle eine P/E/H. Unter den Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis trat eine P/E/H bei 33 % auf.

In der Vergleichsgruppe C. H. wurde ein pathologisches Ergebnis bei 23 % der Patientinnen dokumentiert, bei 71 % ein unauffälliges. Die Diagnose P/E/H wurde bei 33,3 % der Patientinnen mit pathologischem Uterinadoppler gestellt und bei 29 % der Patientinnen mit normalem Uterinadoppler.

Zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im II. Trimenon wurden Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet, wobei in der Gesamtstudienpopulation 35 %, 76 %, 43 % und 69 % erreicht wurden. Wieder einzeln betrachtet, wurden in der Gruppe Z. n. eine Sensitivität von 40 %, eine Spezifität von 78 %, ein PPV von 56 % und ein NPV von 65 % errechnet. In der Gruppe C. H. ergab die Berechnung etwas niedrigere Zahlen: 35 %, 71 %, 33 % und 72 %.

Cameroni et al. berichteten in ihrer Studie für Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im II. Trimenon über eine Sensitivität von 57 %, eine Spezifität von 82 % und einen PPV von 61 %. Die etwas höheren Zahlen lassen sich womöglich dadurch erklären, dass in ihrer Studie für ein verzeichnetes pathologisches Dopplerergebnis ein bilaterales Notching und/oder ein mittlerer RI-Wert von > 0.58 als ausreichend angesehen wurde. Außerdem wurde zwischen P/E/H und IUGR nicht unterschieden. Die Testmethode war daher richtigpositiv wenn eine P/E/H \pm IUGR diagnostiziert wurde, aber auch wenn nur eine IUGR ohne P/E/H

diagnostiziert wurde. In vorliegender Studie wurde bei der Beurteilung der prognostischen Wertigkeit zwischen P/E/H und IUGR strikt unterschieden.

Crossen et al. berichteten in ihrem systematischen Review von einer durchschnittlichen Sensitivität von 37 % und einer durchschnittlichen Spezifität von 89 %. Dabei wurden acht Studien inkludiert, die insgesamt 1081 Studienteilnehmerinnen beinhielten, die allesamt als Hochrisikopatientinnen klassifiziert wurden, jedoch war die Definition einer Hochrisikopatientin unter den Studien unterschiedlich. Als pathologisches Dopplerergebnis galt in allen acht Studien ausschließlich bilaterales Notching. Die Evaluierung der prognostischen Wertigkeit erfolgte jeweils für alle Formen von P/E/H, es wurde nicht zwischen Early-onset und Late-onset Präeklampsie unterschieden (11).

4.3 Pulsatilitätsindex

Mit einem Median von 1.40 rechts bzw. 1.32 links sind die gemessenen PI-Werte aus dem I. Trimenon niedriger als in der Studie von Lefebvre et al., in welcher die Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im I. Trimenon in Höhe des inneren Muttermunds gemessen wurden. Zum Vergleich führten Lefebvre et al. die Flussmessungen zusätzlich an der Überkreuzung mit der A. iliaca externa durch. Dieser Messort wurde auch in vorliegender Studie gewählt, da zum Zeitpunkt der Untersuchungen die neuen Empfehlungen noch nicht aktuell waren. Diese Messergebnisse stimmen mit den Messergebnissen vorliegender Studie eher überein. Die niedrigeren PI-Werte lassen sich daher durch den unterschiedlichen Messort erklären. Die Studie von Lefebvre et al. hat maßgeblich zu den aktuellen Empfehlungen, i. e. Dopplerflussmessungen der Uterinarterien im I. Trimenon auf Höhe des inneren Muttermunds durchzuführen (siehe 4.4.2.1), beigetragen. Folgende Abbildung (Abb. 77) gibt die Messergebnisse aus der Studie von Lefebvre et al. wieder. Dabei steht Right UtA für die rechte Uterinarterie, Left UtA für die linke Uterinarterie, Site A für den Messort in Höhe des inneren Muttermunds und Site B für den Messort in Höhe der Überkreuzung mit der A. iliaca externa. Die Grafik zeigt deutlich, dass am Messort in Höhe des inneren

Muttermunds signifikant höhere Messwerte erzielt wurden als am Messort in Höhe der Überkreuzung mit der *A. iliaca externa* (34).

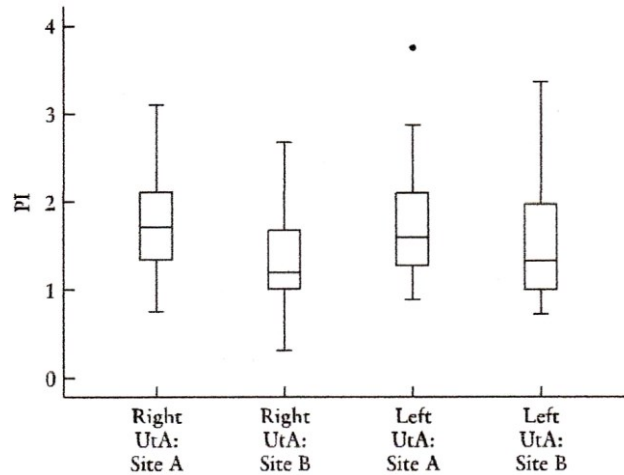


Abbildung 77 Vergleich zweier Messorte für PI (34)

Lefebvre et al. konnten auch zeigen, dass die PI-Werte, die im I. Trimenon in Höhe des inneren Muttermunds gemessen wurden, besser mit den PI-Werten aus dem II. Trimenon (im II. Trimenon wird nach wie vor immer in Höhe der Überkreuzung mit der *A. iliaca externa* gemessen) korrelierten als PI-Werte die im I. Trimenon an der Überkreuzung mit der *A. iliaca externa* gemessen wurden (Abb. 78; ● stellt Messergebnisse von „Site A“ dar, ○ Messergebnisse von „Site B“, die durchgehende Linie stellt die Korrelation zwischen den mittleren PI-Werten, die im I. Trimenon am Messort „Site A“ gemessen wurden und den mittleren PI-Werten im II. Trimenon, die gepunktete Linie die Korrelation zwischen den mittleren PI-Werten im I. Trimenon, gemessen am Messort „Site B“ und den mittleren PI-Werten im II. Trimenon, die gestrichelte Linie schließlich stellt die optimale Korrelation dar) (34).

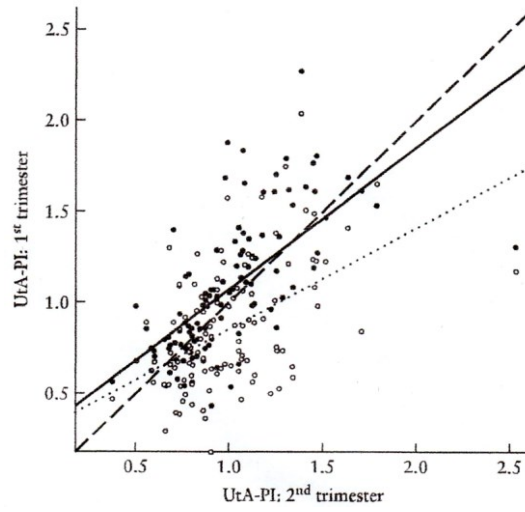


Abbildung 78 Korrelation PI Tr1 und PI Tr2, zwei Messorte im Vergleich (34)

5 Schlussfolgerung

Die wenig zufriedenstellende prognostische Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien ist allgemein bekannt und wird weltweit versucht zu verbessern. Aus diesem Grund wird eine Routinescreening in der Normalbevölkerung nicht empfohlen. Studien in Hochrisikokollektiven wurden bisher nur wenige durchgeführt. Diese sind aufgrund unterschiedlicher Studienkonzepte, unterschiedlicher Definitionen von pathologischen Ergebnissen, teilweise fehlender Angaben oder schlecht definierter Ein- bzw. Ausschlusskriterien von Studienteilnehmerinnen, nur schwer vergleichbar.

Vorliegende Studie hat einige Limitationen. Vor allem die kleine Fallzahl macht aussagekräftige Thesen schwierig. Die kleine Fallzahl ist jedoch nachvollziehbar, da schwangere Patientinnen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer P/E/H verglichen mit schwangeren Patientinnen mit normalem Risiko doch recht selten sind. Die kleine Fallzahl machte ein Unterscheiden zwischen Early-onset und Late-onset Präeklampsie nicht sinnvoll. Die Beurteilung der PI-Werte ist stark limitiert, da sie vom Wissensstand und der Dokumentationspraxis zum Zeitpunkt der Erhebung abhängt, welche sich in den relevanten Jahren jedoch ständig geändert haben. So war auch der Vergleich der Wertigkeit von Notching und erhöhten PI-Werte kaum möglich. Weiters wurde der Einfluss einer gegebenen oder nicht gegebenen Prophylaxe nicht berücksichtigt.

Trotz dieser Limitationen kann die Hypothese, dass die prognostische Wertigkeit von Dopplerflussmessungen der Uterinarterien allein, daher nicht in Kombination mit anderen Screeningmethoden, in einem Hochrisikokollektiv weder im I. noch im II. Trimenon viel besser ist als in der Normalbevölkerung, bestärkt werden.

Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse erwecken den Anschein, dass der frühen und der späten Form der Präeklampsie zwei unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Studien die diesen wahrscheinlichen Sachverhalt berücksichtigt haben und folglich die beiden Erkrankungsformen getrennt betrachtet haben, konnten diesen noch bestärken, da sie im Hinblick auf die frühe

Präeklampsie eine weit bessere prognostische Wertigkeit erzielen konnten. Dies ist in zukünftigen prospektiv geplanten Studien zu berücksichtigen.

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass Dopplerflussmessungen der Uterinarterien auch im Hochrisikokollektiv einen schlechten prädiktiven Wert aufweisen, weshalb zur Zeit eine Kombination der maternalen Parameter, Biomarkern und dem Uterinadoppler neu definiert, notwendig und versprechend erscheint. Das neu entwickelte Ersttrimesterscreening von Nicolaides et al., das eben diese Parameter vereint, wird an der Universitätsfrauenklinik Graz seit etwa einem Jahr angewendet. Die eigene Ergebnisse dazu und ihre Bewertung folgen im Rahmen einer anderen Studie.

Literaturverzeichnis

1. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. number 33, january 2002. *Obstet Gynecol.* 2002 Jan;99(1):159-67.
2. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [Internet].; 2010 [updated August 2010. Available from: <http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/3-praenatal-und-geburtsmedizin/>. Accessed: August 2012
3. Meler E, Figueras F, Mula R, Crispi F, Benassar M, Gomez O, et al. Prognostic role of uterine artery doppler in patients with preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):8-13.
4. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol.* 2013 Aug;37(4):280-7.
5. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008 April;51(4, Part 2) (Supplement):970-5.
6. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension.* 2008 April;51(4, Part 2) (Supplement):982-8.
7. Mace G, Cynober E, Carbonne B. Ultrasound markers for the detection of women at risk of developing pre-eclampsia. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine.* 2012 June;50(6):1009-14.
8. Myatt L, Webster RP. Is vascular biology in preeclampsia better? *Journal of Thrombosis & Haemostasis.* 2009 March;7(3):375‐384.
9. Becker R, Vonk R. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: Depth of notch gives information on probability of adverse pregnancy outcome and degree of fetal growth restriction in a low-risk population. *Fetal Diagn Ther.* 2010 March 2010;27(2):78-86.
10. Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine artery doppler in first-trimester pregnancy screening. *Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2010 December;53(4):879-87.
11. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal.* 2008 March 11;178(6):701-11.
12. Crispi F, Llurba E, Dominguez C, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery doppler for early- versus

late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):303-9.

13. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):138-46.

14. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):742-9.

15. Weiß C. *Basiswissen medizinische Statistik.* 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.

16. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011 January;31(1):3-6.

17. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6):559.e1,559.e4.

18. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia.* 2011 Nov;33(11):367-75.

19. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Erratum: Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 August;31(8):832.

20. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun;35(6):662-70.

21. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2011 April 2011;29(3):208-15.

22. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) at 11-13 weeks in pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2011 February;31(2):196-201.

23. Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):191-7.

24. Foidart J-, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2010 June;35(6):680-7.

25. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum insulin-like growth factor-I at 11-13 weeks in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2010 November 2010;30(11):1026-31.
26. Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy: The United States perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 April;20(2):102-6.
27. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jul;40(1):28-34.
28. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop pre-eclampsia. *PLoS One*. 2011 May 3;6(5):e18703.
29. CondeAgudelo A, Lindheimer M. Use of doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2008 July 01;179(1):53.
30. Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Schielen PCJL. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: A systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2011 April 2011;66(4):225-39.
31. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2008 August;32(2):133-7.
32. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery doppler: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Sep;31(9):818-26.
33. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(2)(2):CD000492.
34. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, Nicolaides KH, Girard M, Brassard N, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012 September;40(3):288-92.
35. Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2012 Jan;32(1):29-38.
36. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15.

37. Raio L, Baumann M, Schneider H. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Die Geburtshilfe. 4th ed. Springer Verlag; 2011. p. 307-37.
38. Rath W. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, editors. Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 379-93.
39. Stepan H, Rath W. Physiologie des mütterlichen Organismus und Anpassungsvorgänge an die Schwangerschaft. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, editors. Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 20-31.
40. Chandiramani M, Waugh J, Shennan A. Management of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy. Trends in Urology Gynaecology & Sexual Health. 2007 May/June;12(3):23-8.
41. Sibai BM. Hypertension. In: Gabe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Churchill Livingstone; 2007. p. 863-906.
42. Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: Clinical applicability of risk prediction models. J Hypertens. 2011 December;29(12):2320-3.
43. European Society of Cardiology. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. 2011(32):3147-97.
44. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CJ. Pregnancy hypertension. In: Fried A, Davis K, editors. Williams Obstetrics. 23rd ed. McGraw- Hill Professional; 2010. p. 707-906.
45. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2009 May;200(5):481e1-7.
46. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2008 August;112(2, Part 1):359-72.
47. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. 2008 November;52(5):873-80.
48. Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study. PLoS One. 2011;6(10):e26937.

49. Powe CEAB, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 June 21;123(24):2856-69.
50. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jan 15;142(2):159-67.
51. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006 July;195(1):40-9.
52. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Oct;12(5):383-97.
53. Kinzler WL, Vintzileos AM. Fetal growth restriction: A modern approach. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 April;20(2):125-31.
54. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. 261st ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co.KG, Berlin; 2007.
55. Abramowicz JS, Sheiner E. Ultrasound of the placenta: A systematic approach. part II: Functional assessment (doppler). *Placenta*. 2008 November 2008;29(11):921-9.
56. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 April;19(2):103-9.
57. George EM, Palei AC, Granger JP. Endothelin as a final common pathway in the pathophysiology of preeclampsia: Therapeutic implications. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 2012 March;21(2):157-62.
58. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Mar;39(3):627-31.
59. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar;41(3):278-85.
60. Prefumo F, Fratelli N, Soares SC, Thilaganathan B. Uterine artery doppler velocimetry at 11-14 weeks in singleton pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Feb;29(2):141-5.
61. CG107: Hypertension in pregnancy: NICE guideline [Internet].: NICE; 2012 [updated 04.10.2012. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG107/NICEGuidance/pdf/English>. Accessed: August 2013/31.08.2013
62. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? the

magpie trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1877-90.

63. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;49(3):242-6.

64. Uhl B. Hypertonie in der Schwangerschaft. In: Uhl B, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 4th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 151-65.

65. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery doppler and prediction of preeclampsia. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2010 December;53(4):888-98.

66. Gray H. *Anatomy of the human body*. 20th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1918.

67. Vetter K, Gonser M, Kilavuz Ö, Gasiorek-Wiens A. Dopplersonographie in der Schwangerschaft. In: Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W, editors. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2003. p. 552-87.

68. Steiner H, Schneider K-M, editors. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

69. Bosselmann S. Grundlagen der Dopplersonografie. In: Sohn C, Holzgreve W, editors. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 48-57.

70. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. *Diploma in fetal medicine & ISUOG educational series - doppler in obstetrics*. 1st ed. London: Fetal Medicine Foundation; 2002.

71. Ertan AK, Hendrik HJ, Tossounidis I, Schmidt W. Normwerte der fetomaternalen Indizes im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft. In: Schmidt W, Kurjak A, editors. *Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 137-43.

72. Takahashi K, Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki M. Establishing reference values for mean notch depth index, pulsatility index and resistance index in the uterine artery at 16-23 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 May 8.

73. Kalache KD, Duckelmann AM. Doppler in obstetrics: Beyond the umbilical artery. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2012 March;55(1):288-95.

74. Lai J, Poon LC, Pinas A, Bakalis S, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 30-33 weeks' gestation in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagnosis & Therapy*. 2013;33(3):156-63.

75. Poon LCY, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Combined screening by uterine artery doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 March;30(3):216-23.
76. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by uterine artery doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009 November 2009;34(5):497-502.
77. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):7-10.
78. Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by uterine artery doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009 August 2009;34(2):142-8.
79. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):310-3.
80. Onwudiwe N, Yu CKH, Poon LCY, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2008 December;32(7):877-83.
81. Kleinrouweler E, Bossuyt P, van der Post J, Arenas J, Deurloo K, Diab A, et al. The added value of second trimester uterine artery doppler in the identification of nulliparous women at increased risk for preeclampsia: An individual patient data metaanalysis: 390. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2012 January;206(1) (Supplement):S182-3.
82. Guven MA, Ertas IE, Kilinc M, Coskun A, Ekerbicer H. Combining mid-trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery doppler velocimetry: Is it useful? *Arch Gynecol Obstet.* 2007 Jun;275(6):439-43.
83. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery doppler. *Prenat Diagn.* 2005 Oct;25(10):949-53.
84. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):128-34.
85. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2007 Mar;27(3):258-63.

86. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Mar;28(3):212-6.
87. Crispi F, Dominguez C, Llurba E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):201-7.
88. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn.* 2012 Feb;32(2):180-4.
89. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Nelles I, Altgassen C, Friedrich M, Schmidt W, et al. The value of uterine artery doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Jan;271(1):53-8.
90. Bats AS, Lejeune V, Cynober E, Safar E, Gonzales M, Milliez J, et al. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: Follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Jun 15;114(2):125-9.
91. Farbdoppler-Sonografie [homepage on the Internet]. . 2009. Available from: http://www.tripke.de/catalogue.php?product_id=00101. Accessed: March 2013/27.03.2013
92. Reiser M, Kuhn F, Debus J. Sonographie. In: Bob A, Bob K, editors. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006. p. 88-94.
93. Dopplersonographie in der Schwangerschaft [Internet].; 2012 [updated June 2012. Available from: <http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/3-praenatal-und-geburtsmedizin/>. Accessed: August 2013
94. Benesch T. Schlüsselkonzepte zur Statistik: Die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
95. Sciscione ACDO, Hayes EJB. Uterine artery doppler flow studies in obstetric practice. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2009 August;201(2):121-6.
96. Cameroni I, Roncaglia N, Crippa I, Orsenigo F, Locatelli A, Vergani P, et al. Uterine artery doppler in a risk population: What's its role in the prediction of severe pregnancy complications?: P32.05. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2008 August;32(3):421-2.
97. Herraiz I, Escribano D, Gomez-Arriaga PI, Hernandez-Garcia JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2012 July;40(1):68-74.

98. Prefumo F, Fratelli N, Ganapathy R, Bhide A, Frusca T, Thilaganathan B. First trimester uterine artery doppler in women with previous pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1271-5.

99. Robertson WB. Uteroplacental vasculature. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1976;10:9-17.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Umkehr der Pyramide pränataler Vorsorgeuntersuchungen (16)	4
Abbildung 2 Trophoblasteninvasion mit nachfolgender Gefäßumwandlung bei normaler und bei präeklampsischer Schwangerschaft (49)	13
Abbildung 3 Pathogenese (49)	15
Abbildung 4 Blutversorgung des Uterus (66)	23
Abbildung 5 Verlauf der Uterinarterien (99)	24
Abbildung 6 Prinzip CW-Doppler (69)	25
Abbildung 7 Prinzip PW-Doppler (69)	27
Abbildung 8 Abhängigkeit vom Einschallwinkel (70)	27
Abbildung 9 Messort im II. Trim. an der Überkreuzung mit der A. iliaca interna (70)	45
Abbildung 10 Messort im I. Trim. in Höhe des inneren Muttermunds (34)	45
Abbildung 11 Links: normales Dopplerflussprofil; Rechts: pathologisch mit Notching (70)	46
Abbildung 12 Merkmal Alter im Gruppenvergleich	52
Abbildung 13 Systolischer Blutdruck im Gruppenvergleich	53
Abbildung 14 Diastolischer Blutdruck im Gruppenvergleich	53
Abbildung 15 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	57
Abbildung 16 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	57
Abbildung 17 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	57
Abbildung 18 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	58
Abbildung 19 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	59
Abbildung 20 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	59
Abbildung 21 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	60
Abbildung 22 Kindliches Outcome path. vs. norm UtA, Tr1, Gesamtpopulation	61
Abbildung 23 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr1, Gesamtpopulation	61
Abbildung 24 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	63
Abbildung 25 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	63
Abbildung 26 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	63
Abbildung 27 path. UtA vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	64
Abbildung 28 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	64
Abbildung 29 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	64
Abbildung 30 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	65
Abbildung 31 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	65
Abbildung 32 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	66
Abbildung 33 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	66
Abbildung 34 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	67
Abbildung 35 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n.	67
Abbildung 36 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	68
Abbildung 37 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr1, Gruppe C. H.	68
Abbildung 38 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H.	69

Abbildung 39 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr1, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H. _____	70
Abbildung 40 path. UtA vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	72
Abbildung 41 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	72
Abbildung 42 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	72
Abbildung 44 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	73
Abbildung 43 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	73
Abbildung 45 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	74
Abbildung 46 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	75
Abbildung 47 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	75
Abbildung 48 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr2, Gesamtpopulation _____	76
Abbildung 49 path. UtA vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	77
Abbildung 50 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	77
Abbildung 51 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	77
Abbildung 52 path. UtA vs. norm UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	78
Abbildung 53 P/E/H ja vs. nein bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	78
Abbildung 54 P/E/H ja vs. nein bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	78
Abbildung 55 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	79
Abbildung 56 Verteilung P/E/H bei norm UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	80
Abbildung 57 Verteilung P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	80
Abbildung 58 Verteilung P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	81
Abbildung 59 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	81
Abbildung 60 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. _____	82
Abbildung 61 IUGR und P/E/H bei path. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	82
Abbildung 62 IUGR und P/E/H bei norm. UtA, Tr2, Gruppe C. H. _____	83
Abbildung 63 Kindliches Outcome path. vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H. _____	84
Abbildung 64 Geburtsmodus path. vs. norm. UtA, Tr2, Gruppe Z. n. vs. Gruppe C. H. _____	85
Abbildung 66 PI links im Gruppenvergleich _____	90
Abbildung 65 PI rechts im Gruppenvergleich, Tr1 _____	90
Abbildung 67 PI rechts im Gruppenvergleich, Tr2 _____	91
Abbildung 68 PI links im Gruppenvergleich, Tr2 _____	91
Abbildung 69 PI rechts in Abhängigkeit eines Notch rechts, Tr1 _____	92
Abbildung 70 PI links in Abhängigkeit eines Notch links, Tr1 _____	92
Abbildung 71 PI rechts in Abhängigkeit eines Notch rechts, Tr2 _____	93
Abbildung 72 PI links in Abhängigkeit eines Notch links, Tr2 _____	93
Abbildung 73 PI rechts im I. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H _____	94
Abbildung 74 PI links im I. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H _____	94
Abbildung 75 PI rechts im II. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H _____	95
Abbildung 76 PI links im II. Trimenon und die Entwicklung einer P/E/H _____	95
Abbildung 77 Vergleich zweier Messorte für PI (34) _____	128
Abbildung 78 Korrelation PI Tr1 und PI Tr2, zwei Messorte im Vergleich (34) _____	129

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Suchprotokoll _____	38
Tabelle 2 Mütterliche Anamnese und Risikofaktoren _____	41
Tabelle 3 Mütterliches Outcome _____	42
Tabelle 4 Kindliches Outcome _____	42
Tabelle 5 Studienteilnehmerinnen pro Jahr _____	50
Tabelle 6 Studienteilnehmerinnen pro Gruppe _____	50
Tabelle 7 Untersuchungspopulationen _____	54
Tabelle 8 Trimenon 1+2, Gesamtpopulation _____	87
Tabelle 9 Trimenon 1+2, Gruppe Z. n. _____	87
Tabelle 10 Trimenon 1+2, Gruppe C. H. _____	88
Tabelle 11 PI-Werte _____	89
Tabelle 12 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation _____	96
Tabelle 13 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation _____	96
Tabelle 14 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n. _____	97
Tabelle 15 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n. _____	97
Tabelle 16 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H. _____	98
Tabelle 17 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr1, Gruppe C. H. _____	98
Tabelle 18 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation _____	99
Tabelle 19 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation _____	99
Tabelle 20 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n. _____	100
Tabelle 21 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n. _____	100
Tabelle 22 Vierfeldertafel Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H. _____	101
Tabelle 23 Vierfeldertafel Notching und IUGR, Tr2, Gruppe C. H. _____	101
Tabelle 24 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation _____	102
Tabelle 25 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation _____	102
Tabelle 26 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n. _____	103
Tabelle 27 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n. _____	103
Tabelle 28 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H. _____	104
Tabelle 29 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gruppe C. H. _____	104
Tabelle 30 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation _____	106
Tabelle 31 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation _____	106
Tabelle 32 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n. _____	107
Tabelle 33 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n. _____	107
Tabelle 34 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H. _____	108
Tabelle 35 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gruppe C. H. _____	108
Tabelle 36 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation _____	109
Tabelle 37 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Gesamtpopulation _____	109
Tabelle 38 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n. _____	110
Tabelle 39 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n. _____	110

Tabelle 40 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H. _____	111
Tabelle 41 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr1, Gruppe C. H. _____	111
Tabelle 42 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation _____	112
Tabelle 43 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation _____	112
Tabelle 44 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n. _____	113
Tabelle 45 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n. _____	113
Tabelle 46 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H. _____	114
Tabelle 47 Vierfeldertafel $PI \geq 2.5$ + Notching und IUGR, Tr2, Gruppe C. H. _____	114
Tabelle 48 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gesamtpopulation _____	115
Tabelle 49 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gesamtpopulation _____	115
Tabelle 50 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gruppe Z. n. _____	116
Tabelle 51 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gruppe Z. n. _____	116
Tabelle 52 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr1, Gruppe C. H. _____	117
Tabelle 53 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr1, Gruppe C. H. _____	117
Tabelle 54 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gesamtpopulation _____	118
Tabelle 55 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gesamtpopulation _____	118
Tabelle 56 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gruppe Z. n. _____	119
Tabelle 57 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gruppe Z. n. _____	119
Tabelle 58 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und P/E/H, Tr2, Gruppe C. H. _____	120
Tabelle 59 Vierfeldertafel Notching und/oder $PI \geq 2.5$ und IUGR, Tr2, Gruppe C. H. _____	120
Tabelle 60 Zusammenfassung Ergebnisse _____	123