

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
des Vivantes Klinikums Neukölln

DISSERTATION

*Notchindex und systolischer Anstiegswinkel als prädiktive
Parameter für die Entstehung von Präeklampsie und IUGR*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hürrem Ziir

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
hCG	humans Choriongonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
IUGR	Intrauterine growth restriction
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Hydrargyrum (Quecksilber)
M-W-U	Mann-Whitney-U
N	Fallzahl
NI	Notchindex
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzniveau
PI	Pulsatility Index
RI	Resistance Index
SIH	Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
v.Chr.	vor Christus
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG	5
1.1 Allgemein.....	5
1.2 Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.....	5
1.3 Intravasale Mechanismen bei der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung.....	6
1.4 Anwendung der Dopplersonographie in der Geburtshilfe	7
1.5 Ziel der Studie	8
2. MATERIAL UND METHODE	9
2.1 Patientenkollektiv.....	9
2.2 Geräte und Datenerhebung.....	9
2.2.1 Geräte und Dopplermessungen	9
2.2.2 Datenerhebung	10
2.3 Aufteilung des Kollektivs für die Auswertung	11
2.4 Messungen an der Hüllkurve	12
2.4.1 Verfahren zur Bestimmung des Notchindex.....	12
2.4.2 Bestimmung des systolischen Anstiegswinkels	13
2.5 Statistische Methoden	14
3. ERGEBNISSE	17
3.1 Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs.....	17
3.1.1 Darstellung Outcome Mutter	17
3.1.2 Darstellung Outcome Kind	18
3.2 Messergebnisse	20
3.2.1 Darstellung der gemessenen Häufigkeiten „mittlerer Notchindex“ und „mittlerer Anstiegswinkel“ zum unterschiedlichen Outcome der Mutter.....	20
3.2.2 Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für die Mutter.....	21
3.2.3 Darstellung der gemessenen Häufigkeiten „mittlerer Notchindex und mittlerer Anstiegswinkel“ zum Outcome des Kindes	23
3.2.4 Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für das Kind.....	25
3.2.5 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Outcome der Mutter.....	27
3.2.6 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Outcome des Kindes ...	33
4. DISKUSSION	35
5. ZUSAMMENFASSUNG	43
6. LITERATURVERZEICHNIS	45

7. WEBSEITENVERZEICHNIS50

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen sind eine wichtige Ursache mütterlicher und fetaler Morbidität. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft umfassen als übergeordneter Begriff unterschiedliche Krankheitsbilder von der vorübergehenden Hypertonie mit guter Prognose bis hin zur gefährlichen Präeklampsie/Eklampsie [8].

Die älteste Beschreibung einer Eklampsie wird in der Vorschrift Nr. 33 des altägyptischen Kahun-Papyrus (2200 v. Chr.) vermutet, in der von „Krämpfen am Tag der Geburt“ die Rede ist [9]. Französische Ärzte praktizierten als erste Geburtshilfe im größeren Maßstab, und in der Literatur des 17. Jahrhunderts finden sich bei Francois Maurice (1637 bis 1709) klinische Hinweise, dass Erstgebärende ein größeres Risiko für das Auftreten von Konvulsionen als Mehrfachgebärende haben [8].

Präeklampsie, eine Multisystemerkrankung in der Schwangerschaft, betrifft ca. 2% aller schwangeren Frauen und ist eine der Hauptursachen für mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität [10, 34, 35, 38]. Schwere Präeklampsien und Eklampsien treten familiär gehäuft auf. Verwandte 1. Grades besitzen ein fünffach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Präeklampsie zu erkranken [11].

Ein Erkennen dieses Krankheitsbildes setzt ein Verständnis der normalen physiologischen Veränderungen der Schwangerschaft voraus [8].

1.2 Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Während der ersten Schwangerschaftshälfte durchleben die uteroplazentaren Arterien viele Veränderungen [18]. Beim Menschen ist das Einwandern von Trophoblastzellen in die Dezidua und das innere Drittel des Myometriums unabdingbare Voraussetzung für einen erfolgreichen Schwangerschaftsverlauf [12]. Der Ersatz des Endothels der Spiralarterien in Verbindung mit einer funktionellen Zerstörung ihrer Media durch Trophoblastzellen und einer ausgeprägten Dilatation kennzeichnet den Übergang der ursprünglichen Spiralarterien in die uteroplazentaren Arterien. Durch diese physiologische Adaptation der mütterlichen Arterien werden sie (a) der mütterlichen Vasomotorenkontrolle entzogen, wird (b) eine erhebliche Steigerung des plazentaren Blutangebotes erreicht und somit die Adaptation an den erhöhten Durchblutungsbedarf in der physiologischen Schwangerschaft gewährleistet [13, 14].

1.3 Intravasale Mechanismen bei der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (Pathophysiologie)

1972 haben Brosens und seine Mitarbeiter eine verminderte Trophoblastinvasion und das Fehlen von schwangerschaftsspezifischen Veränderungen in den uteroplazentaren Arterien beschrieben, welche häufig mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie einhergingen. Seit dieser Zeit richtet sich der Hauptfokus der Ursachenforschung einer Präeklampsie auf die endovaskuläre Trophoblasteninvasion [14]. Die Störungen der vaskulären Adaptation im Bereich der fetomaternalen Einheit sowie eine unzureichende Plazentation scheinen von entscheidender Bedeutung für die Entstehung einer Präeklampsie und/oder einer IUGR zu sein [15, 16].

Im 1. Trimenon wandern villöse Trophoblastzellen in die Arterien und Venen der Dezidua ein und breiten sich durch Verdrängung des Endothels intravasal entlang der Innenwände der Gefäße aus. Die Wandstruktur der Gefäße in den Endstrecken der Ateria uterina erfährt dabei einen vollständigen Umbau, bei dem die Endothelzellen durch Trophoblastzellen ersetzt und die muskulären Elemente sowie auch die *Elastica interna* aufgelöst werden. Durch den Verlust dieser für die vasoregulatorischen wichtigen Komponente entwickeln sich aus den englumigen Spiralarterien des nichtschwangeren Uterus weite Schläuche. Es kommt zu einer Zunahme der diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten in den uteroplazentaren Arterien mit einem Wegfall der spätsystolischen Inzisur (Notch) und Abfall des Strömungswiderstandes [64].

Die Ätiologie einer mangelhaften Trophoblastinvasion in die myometranen Segmente der Spiralarterien ist unklar. Die pathophysiologischen Folgen einer nicht bedarfsgerechten, mangelhaften Dilatation der Spiralarterien sowie die verminderte Produktion vasodilatatorisch wirksamer Substanzen im Gefäßendothel (z. B. Prostacyclin, NO) bilden die Grundlage für eine Kaskade biochemischer Prozesse: z. B. Aggregation von Thrombozyten und Fibrin, gesteigerte Lipidperoxidation und Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Diese können eine endotheliale Imbalance zwischen vasodilatatorisch, antiaggregatorisch wirksamen und vasokonstriktorisch, aggregatorisch wirksamen Substanzen verstärken. Das wiederum kann Minderperfusion der Plazenta und intrauterine Wachstumsretardierung verstärken und andererseits zur Entstehung hypertensiver Schwangerschaftskomplikationen führen [6].

Grundsätzlich können zwei Mechanismen als Ursache der mangelnden Trophoblastinvasion infrage kommen: eine Störung der invasiven Potenz extravillöser Trophoblastenzellen oder eine überschießende mütterliche Abwehrreaktion [6, 14]. Moderne Konzepte gehen von einer Art kommunikativem Crosstalk zwischen Fetus als Parasit und Mutter als Bereitsteller mit vielfältigen Störmöglichkeiten aus, wie z. B. durch Autoimmunreaktionen [14].

1.4 Anwendung der Dopplersonographie in der Geburtshilfe

Die Dopplersonographie der Arteria uterina ist eine nicht invasive Methode, um die uteroplazentare Zirkulation darzustellen [17]. Seit den 80er Jahren wird sie zur Beurteilung des uteroplazentaren und des fetalen Blutkreislaufes verwandt [1]. Sie kann einerseits als Screeningmethode, andererseits als diagnostische Methode eingesetzt werden [2]. Sie stellt in der Betreuung von Risikoschwangeren einen wichtigen Bestandteil der intensivierten Schwangerschaftsvorsorge dar [19]. Mittels Dopplersonographie können fetale und maternale Blutflussmuster abgeleitet und diese unter Verwendung von Nomogrammen der Schwangerschaftswoche entsprechend zur Beurteilung herangezogen werden [20]. Außerhalb der Schwangerschaft sowie im 1. Trimenon kommt im Doppler eine postsystolische Inzisur (Notch) als Folge einer Pulswellenreflexion in den nachgeschalteten Gefäßen zur Darstellung. Mit fortschreitender Trophoblastinvasion in die Spiralarterien ist dieser unter physiologischen Bedingungen spätestens ab 24 Schwangerschaftswochen nicht mehr nachweisbar [21, 39]. Ab 24 Schwangerschaftswochen spricht der Nachweis eines Notches für eine pathologische Pulswellenreflexion im Bereich der Spiralarterien. Seit der Einführung der Dopplersonographie der Arteria uterina durch Campbell ist bekannt, dass auffällige Strömungskurven der Arteria uterina mit einem ungünstigen Schwangerschaftsausgang korrelieren. Um die Qualität des Blutflusses beurteilen zu können, stehen Dopplerindizes wie S/D Ratio, Resistance Index (RI), Pulsatility Index (PI) zur Verfügung [1]. Als auffällig gilt die Kurve der Arteria uterina, wenn eine erhöhte Impedanz in Form eines erhöhten PI, RI oder S/D Ratio auftritt, oder wenn ein Notch in einer oder beiden Arteriae uterinae nachweisbar ist [18]. Mehrere dopplersonographische Studien haben bestätigt, dass das Auftreten einer erhöhten Impedanz und der Nachweis eines Notches mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie und/oder einer Wachstumsretardierung gekoppelt sind [22-29].

1.5 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es, anhand der Tiefe des Notches (gemessen als Notchindex¹) und des systolischen Anstiegswinkels der Hüllkurve des Sonogramms der Arteria uterina herauszufinden, ob diese – einzeln oder gemeinsam – prädiktive Faktoren für das Entstehen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und/oder Wachstumsretardierung darstellen.

Dies gilt es mit folgenden Fragen zu beantworten:

1) Wie viele Schwangere mit einem Notch entwickeln

- einen auffälligen Schwangerschaftsverlauf, definiert als Entstehung eines SIH, einer Präeklampsie, einer Eklampsie und eines HELLP-Syndroms?
- eine Wachstumsretardierung?

2a) Korrelieren der Notchindex bzw. der systolische Anstiegswinkel mit dem Entstehen eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs für die Mutter und/oder Entstehung einer IUGR?

2b) Gibt es Grenzwerte, ab denen eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder eine IUGR auftreten?

¹ später (2002) publiziert von Becker et. al, siehe [18]

2. Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie aufgenommen wurden Patientinnen, bei denen zwischen 1996 und 2000 im Krankenhaus Neukölln eine transabdominale dopplersonographische Untersuchung durchgeführt und ein beidseitiger Notch in den Arteriae uterinae festgestellt wurde. Es handelte sich ausschließlich um Einlingsgraviditäten. Insgesamt wurden 119 Frauen zusammengetragen, die sich zwischen 19 SSW und 40 SSW befanden. Bei 2 Müttern wurden in einer Schwangerschaft zwei Dopplermessungen in zwei verschiedenen Schwangerschaftswochen durchgeführt. In der Analyse wurden nicht beide Messungen berücksichtigt, sondern nur die Messung, die in der höheren Schwangerschaftswoche festgehalten wurde. So ergibt sich auch die Gesamtfallbasis von N = 119 Müttern.

Die Dopplersonographie wurde von zwei Fachärzten für Gynäkologie und Geburtshilfe durchgeführt. Beide Ärzte hatten die Qualifikation DEGUM Stufe II, wobei ein Arzt noch zusätzlich den Schwerpunkt „Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin“ besaß.

2.2 Geräte und Datenerhebung

2.2.1 Geräte und Dopplermessungen

Die Untersuchungen erfolgten mit einem Gerät Acuson 128 XP 10 der Firma Acuson™ Computed Sonography (Mountain View, CA, USA) mit einem 3,5 MHz Phased Array und einem 5 MHz Curved Array Schallkopf.

Pro Untersuchungsgang wurden jeweils beide Arteriae uterinae sonographiert. Hierbei wurde immer der Insonationswinkel eingestellt.

Zur Darstellung kamen jeweils 3 Hüllkurven pro Messung und pro Seite (plazentar und nicht plazentar). Das Einscannen der Bilder der Arteriae uterinae erfolgte mit dem Scannertyp Canon CanoScan FB 630P (Canon Inc., Tokio, Japan). Nun war es möglich, sich die Bilder mit dem Programm Adobe Photoshop 5.0 (Adobe SYSTEMS, Inc., San Jose, CA, USA) auf die optimale Größe auf dem Computer einzustellen und zu bearbeiten. Die Datenbank wurde mit dem Programm Microsoft Office Excel `98 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) auf einem Computer Macintosh der Firma Apple (Cupertino, CA, USA) erstellt.

2.2.2 Datenerhebung

Aus der Patientenakte sind folgende Informationen in die Datenbank aufgenommen worden:

- Schwangerschaftswoche bei Ultraschallmessung
- Schwangerschaftswoche bei Geburt
- Geburtsmodus
- Indikation bei Sectio
- Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH)
- Präeklampsie
- Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Gewicht des Kindes bei Geburt
- Gewichtspersentile bei Geburt

Aus der Flowmessung wurden übernommen:

- Resistance-Index (RI) der Arteria uterina plazentar
- Resistance-Index (RI) der Arteria uterina nicht plazentar
- Resistance-Index (RI) der Arteria umbilicalis
- Block der Arteria umbilicalis
- Reverse Flow der Arteria umbilicalis

Anhand der Hüllkurve wurden ausgemessen:

- Notchindex ($B-A/B$)
- Systolischer Anstiegswinkel

Bewusst nicht aus der Patientenakte in die Datenbank aufgenommen wurden Informationen über maternale Risiken wie z. B. Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Nierenerkrankungen und fetale Risiken wie z. B. intrauterine Infektionen oder genetische Anomalien. Außer Acht gelassen wurden auch die Impedanzindices, da im Rahmen dieser Arbeit alleine der Notchindex und der Anstiegswinkel als prädiktive Faktoren für ein bestimmtes Outcome von Mutter und Kind analysiert werden sollten.

2.3 Aufteilung des Kollektivs für die Auswertung

Unauffällig	keine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, intrauterine Wachstumsretardierung oder Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen
Auffällig	Hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder intrauterine Wachstumsretardierung oder Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen
Keine Hypertonie	keine hypertensive Schwangerschaftserkrankung: Blutdruck < 140/90 mm/Hg
SIH	Schwangerschafts-Hypertonus (Gestationshypertonie): Blutdruck \geq 140/90 mmHg nach abgeschlossenen 20 SSW ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren [66]
Präeklampsie	Gestationhypertonie und Proteinurie \geq 300 mg/24h nach abgeschlossenen 20 SSW [66]
Eklampsie	Präeklampsie mit tonisch-klonischen Krampfanfällen, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können [66]
HELLP-Syndrom	Hämolyse, pathologisch erhöhte Leberenzyme, erniedrigte Thrombozytenzahl (<100.000/ μ l) (H aemolysis, E levated L iver enzymes, L ow P latelet count) [66]
IUGR	Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile bei reduziertem Wachstum
Normgewicht	Geburtsgewicht \geq 10. und < 90. Perzentile

2.4 Messungen an der Hüllkurve

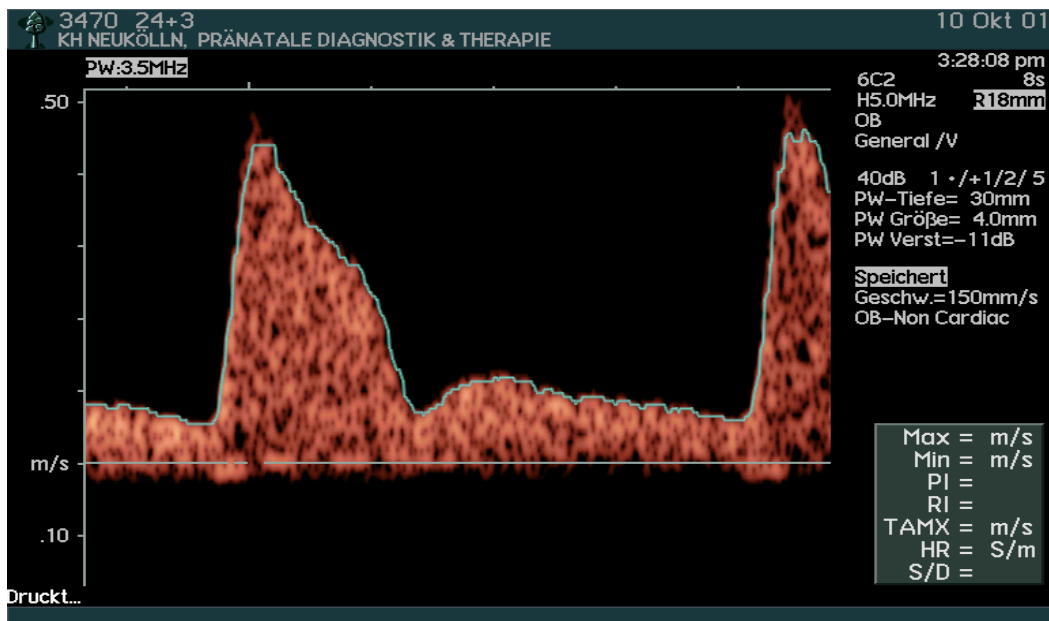


Abbildung 1 Pathologischer Hüllkurvenverlauf der Arteria uterina mit Notch

2.4.1 Verfahren zur Bestimmung des Notchindex

An der Hüllkurve der A. uterina wurde das Verhältnis zwischen frühdiastolischer und maximal diastolischer Geschwindigkeit wie folgt bestimmt:

- Messung der Strecke B zwischen dem punctum maximum der Diastole bis zur Nulllinie in cm.
- Ansetzen des zweiten Punktes an der tiefsten Stelle des Notches und Messung der Strecke A bis zur Nulllinie in cm (Abb.2).

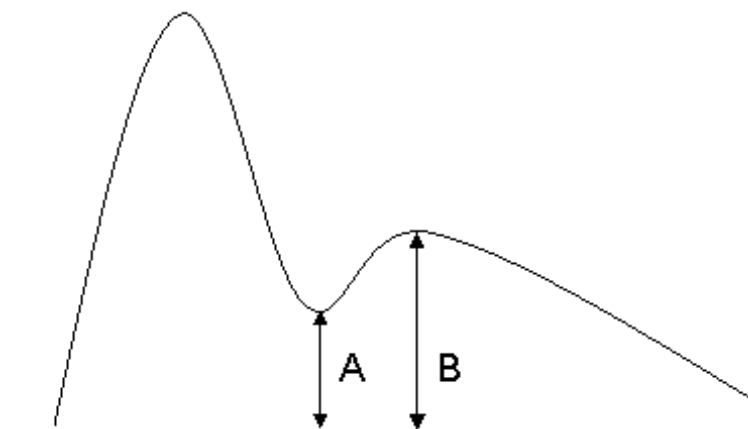


Abbildung 2 Messung der Strecken zur Bestimmung des Notchindex

Der Notchindex (NI) ergibt sich aus dem Verhältnis:

$$NI = \frac{B-A}{B}$$

Die Messung wurde jeweils für die plazentare und nicht plazentare Seite der Arteria uterina innerhalb einer Schwangerschaftswoche durchgeführt und anschließend in die Datenbank aufgenommen.

2.4.2 Bestimmung des systolischen Anstiegswinkels

Anlegen einer Tangente T an den systolischen Anstieg (Anstieg zu einer Geraden gemittelt).

Ablesen des Winkels α zwischen der Tangente und der Nulllinie gemessen in Grad (Abb.3).

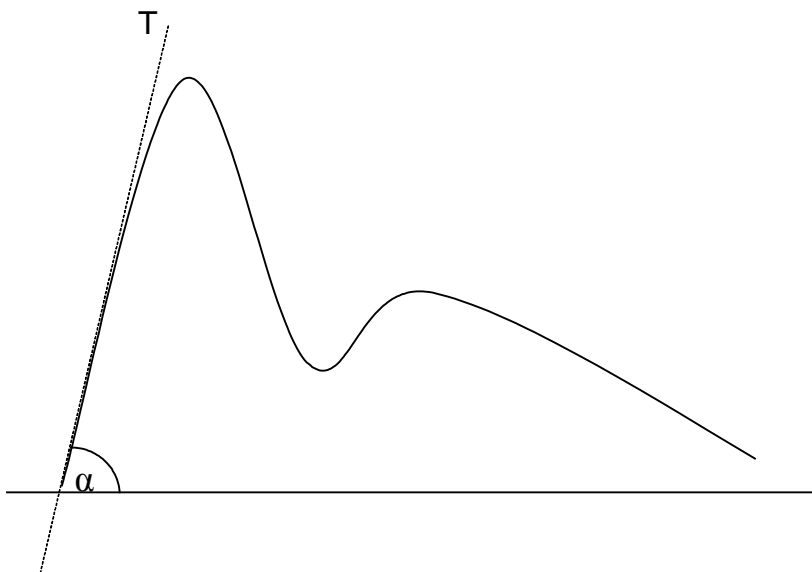


Abbildung 3 Messung des Anstiegswinkels

Die Messung erfolgte ebenfalls für die plazentare und nichtplazentare Seite der Arteria uterina.

Da pro Schwangerschaftswoche jeweils zwei Messungen - plazentar und nicht plazentar - für den Notchindex und für den Anstiegswinkel gemessen wurden, sind diese Werte gemittelt worden, sodass sie als „mittlerer Notchindex“ und „mittlerer Anstiegswinkel“ betitelt wurden.

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 10.0.

(Armonk, NY, USA).

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede wurde als nichtparametrisches Prüfverfahren der Mann-Whitney-U-Test [30] verwendet. Dies ist ein nichtparametrisches Prüfverfahren für nicht normal verteilte Stichproben. Getestet wird die Nullhypothese. Der Median der zu vergleichenden Gruppen hinsichtlich des intervallskalierten Merkmals - hier Notchindex und systolischer Anstiegswinkel - ist gleich. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der P-Wert $\leq 0,05$ ist.

In einem ersten Analyseschritt wurde geprüft, ob sich zwischen den Gruppen auffällig und unauffällig bezüglich der Größen „mittlerer Notchindex“ und „mittlerer Anstiegswinkel“ statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Schwangerschaftsausgangs für die Mutter nachweisen lassen. Es erfolgten Paarvergleiche zwischen Unauffällig vs. SIH, Unauffällig vs. Präeklampsie, Unauffällig vs. Eklampsie/HELLP). Aufgrund der geringen Fallzahlen in den beiden Gruppen Eklampsie (N = 2) und HELLP (N = 2) wurden diese Gruppen in der Analyse zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst.

Im zweiten Schritt wurde ebenfalls mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests im Fall von zwei unabhängigen Stichproben das Outcome des Kindes, unterteilt in <10. Perzentile und ≥ 10 . Perzentile, auf signifikante Gruppenunterschiede geprüft.

Auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde hier verzichtet.

Die grafische Darstellung der Resultate erfolgte mit Hilfe von Box- und Whisker-Plots. Die Boxplots stellen die Ergebnisse zwischen der 25. und der 75. Perzentile dar. Der Median entspricht bei der 50. Perzentile. Die Whisker-Tails kennzeichnen den kleinsten bzw. größten Wert, der weniger als das 1,5-fache des Interquartilabstandes von der Box entfernt ist. Ausreißer werden durch Kreise, Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet. Ausreißer sind mehr als das 1,5-fache und weniger als das 3-fache des Interquartilabstandes von der Box entfernt. Extremwerte sind mehr als das 3-fache des Interquartilabstandes entfernt.

Im nächsten Analyseschritt wurde mithilfe der Logistischen Regression [32] die gemeinsame Wirkung von „mittlerer Notchindex“ und „mittlerer Anstiegswinkel“ auf die Entstehung eines SIH, einer Präeklampsie und einer IUGR untersucht. Eklampsie und Präeklampsie wurden aufgrund der geringen Fallzahl (N=4) vernachlässigt.

Wenn eine Zielgröße p dichotom ist (in diesem Fall unauffälliger/auffälliger Schwangerschaftsverlauf), wird die logistische Regressionsanalyse angewandt. Sie ermittelt die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer bestimmten Ausprägung p in Abhängigkeit von Einflussgrößen (x-Werte) [67]. In unserem Fall ist p der Eintritt des Ereignisses (z. B. auffälliger Schwangerschaftsverlauf für die Mutter) und Notchindex bzw. Anstiegswinkel die Einflussgröße x. Um zur Wahrscheinlichkeitsaussage zu gelangen, wird folgende Wahrscheinlichkeitsfunktion benötigt:

$$p = \frac{e^{(ax_1 + bx_2 + \dots + \text{Konstante})}}{(1 + e^{ax_1 + bx_2 + \dots + \text{Konstante}})}$$

Die in der Formel und in den Tabellen 11, 13, 15 und 17 beschriebene Konstante ist ein technischer Parameter, der zur Prognose des Schwangerschaftsausgangs (auffällig, Gestationshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP bzw. IUGR) benötigt, aber nicht interpretiert wird. Das e in obengenannter Formel gibt die Eulersche Zahl an (e=2,7812...).

Mittels Bestimmung der Odds Ratio werden nach Messung des Notchindex und des systolischen Anstiegswinkels die Chancen für das Auftreten eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs bzw. Auftreten einer IUGR dargestellt. Je größer das relative Risiko ist, desto eher lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren und der Krankheit postulieren.

Die diagnostische Leistungsfähigkeit eines Tests ist durch seine Spezifität und Sensitivität charakterisiert. Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit für „richtig negative“ Testergebnisse, also richtig gesunde Schwangere ohne SIH, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom bzw. normgewichtige Kinder. Die Sensitivität dagegen ist die Wahrscheinlichkeit für „richtig positive“ Testergebnisse, also wirklich an einer Gestationshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom erkrankte Schwangere bzw. Kinder mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile [56]. Dieser Sachverhalt wird am besten mit der Erstellung einer Vierfeldertafel veranschaulicht (Tab.1).

		Vorhergesagt	
		0 = nein	1 = ja
Beobachtet	0 = nein	Zelle A <i>(korrekt negativ)</i>	Zelle B <i>(falsch positiv)</i>
	1 = ja	Zelle C <i>(falsch negativ)</i>	Zelle D <i>(korrekt positiv)</i>

Tabelle 1 Beispielhafte Darstellung einer Vierfeldertafel [68]

Aus der Vierfeldertafel lassen sich folgende Ereignisse ableiten:

Sensitivität	$D / (C+D)$
Spezifität	$A / (A+B)$
Positiver Vorhersagewert	$D / (D+B)$
Negativer Vorhersagewert	$A / (A+C)$
Gesamt-Anteil korrekter Vorhersagen	$(A+D) / (A+B+C+D)$ [68]

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit Hilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven. Diese zeigen die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen der Parameterwerte in Form von Sensitivität (Richtig-Positive-Rate) und Falsch-Positive-Rate (1-Spezifität) [65].

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Darstellung Outcome Mutter

Von insgesamt 119 Fällen, die zwischen 1996 und 2000 mit beidseitigem Notch erfasst wurden, hatten 40 Frauen (34%) einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf, d. h., die Kinder hatten ein Normalgewicht über der 10. Perzentile und es bestand keine hypertensive Erkrankung der Mutter. 79 Schwangerschaften (66%) waren auffällig. Es bestand entweder eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, eine Wachstumsretardierung oder beides gemeinsam (Tab.2).

Zwei der Neugeborenen sind post partum verstorben. Zwei Frauen haben eine Eklampsie entwickelt, wovon eine Schwangere an der Eklampsie (Hirnblutung) verstorben ist.

	Häufigkeit (#)	Prozent (%)
Mutter und Kind unauffällig	40	34
Mutter und/oder Kind auffällig	79	66
Gesamt	119	100

Tabelle 2 Häufigkeitsverteilung Schwangerschaftsausgang für Mutter und Kind

Tabelle 3 zeigt eine Unterteilung aller Schwangerschaftsausgänge alleine für die Mutter und stellt die Häufigkeiten dar. Bei 78 Schwangeren (66%) trat kein Hypertonus auf. Am häufigsten wurde in 22% der Fälle eine Präeklampsie festgestellt, gefolgt von SIH (9%), Eklampsie und HELLP-Syndrom (3%). Somit waren 41 Mütter (34%) auffällig.

Abbildung 4 stellt dies graphisch dar.

	Häufigkeit (#)	Prozent (%)
kein Hypertonus	78	66
SIH	11	9
Präeklampsie	26	22
Eklampsie/HELLP	4	3
Gesamt	119	100

Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher Schwangerschaftsausgänge für die Mutter

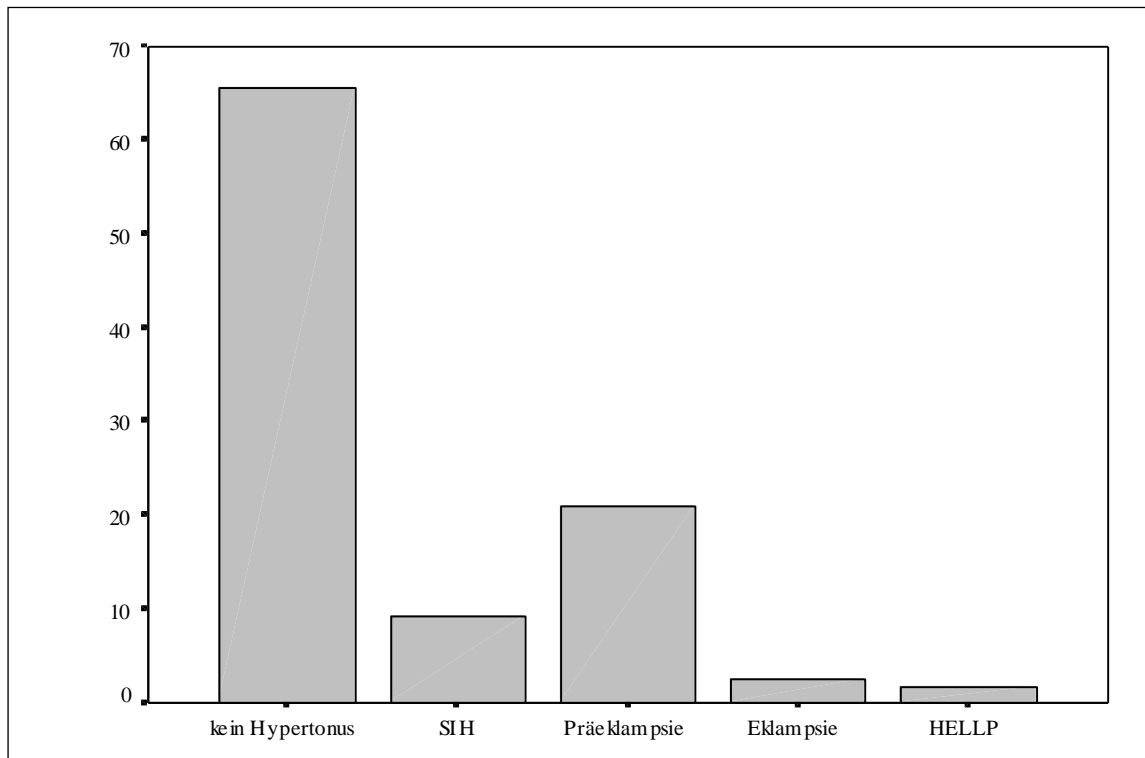


Abbildung 4 Graphische Darstellung der Häufigkeiten Outcome Mutter in Prozent

3.1.2 Darstellung Outcome Kind

Tabelle 4 stellt die Häufigkeitsverteilung nach Gewichtsperzentilen des Neugeborenen dar.

Zwei der Kinder sind aufgrund Frühgeburt bei 27+3 SSW und 28+1 SSW verstorben. Eines dieser Kinder war wachstumsretardiert, das andere entsprechend der Schwangerschaftswoche entwickelt. Weitere zwei Kinder sind intrauterin bei 35+6 SSW und 35+4 SSW aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung verstorben. Das Gewicht des Ersten entsprach der 5. Perzentile, das des Zweiten konnte der 50. Perzentile zugeordnet werden. Ein makrosomes Kind gab es in dem untersuchten Kollektiv nicht. Bei 55 (46%) Neugeborenen lag das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. Normalgewichtig entsprechend über der 10. Perzentile waren 64 (54%) Kinder. Abbildung 5 stellt dies graphisch dar.

	Häufigkeit (#)	Prozent (%)
< 10. Perzentile	55	46
≥10. Perzentile	64	54
Gesamt	119	100

Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung Schwangerschaftsausgang für das Kind

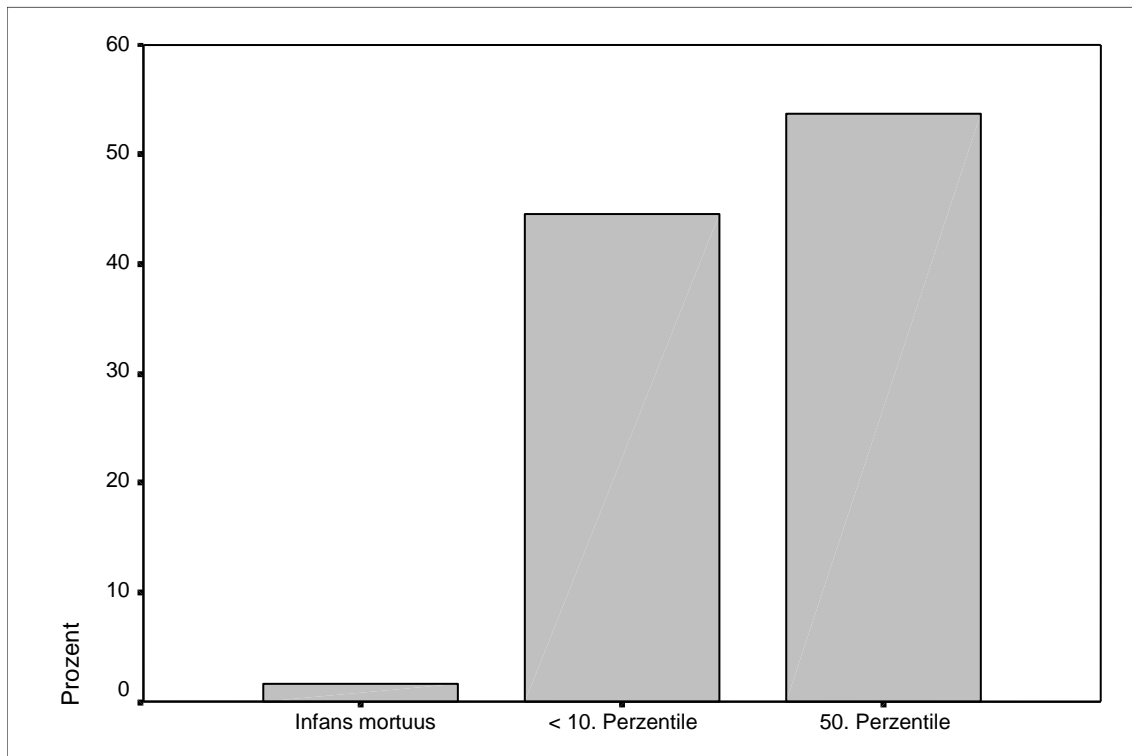


Abbildung 5 Graphische Darstellung der Häufigkeiten Outcome Kind in Prozent

3.2 Messergebnisse

3.2.1 Darstellung der gemessenen Häufigkeiten „mittlerer Notchindex“ und „mittlerer Anstiegswinkel“ zum unterschiedlichen Outcome der Mutter

Im gesamten Kollektiv von 119 Schwangeren wurde in den Aa. uterinae ein Mindestwert für den Notchindex von 0,02 ermittelt (Minimum). Der höchst ermittelte Wert belief sich auf 1,00 (Maximum). Der Median in dieser Gruppe befand sich bei 0,18. Der Wertebereich bei den Frauen mit Präeklampsie lag zwischen 0,09 bis 1,00. In dieser Gruppe betrug der Median 0,30 und lag somit höher als bei den Schwangeren mit SIH (0,20) und den Frauen mit Eklampsie und HELLP (0,25).

Die Fallzahl der Gruppe Eklampsie/HELLP setzt sich aus nur 4 Patientinnen zusammen und ist daher nicht als repräsentativ anzusehen (Tab. 5).

	Ausgang der Schwangerschaft (Mutter)					
	Total	Unauffällig	SIH	Präeklampsie	Eklampsie/ HELLP	auffällig
Mittelwert	0,22	0,19	0,18	0,32	0,24	0,27
Standardabweichung	0,15	0,13	0,09	0,20	0,15	0,18
Median	0,18	0,15	0,20	0,30	0,25	0,25
Minimum	0,02	0,02	0,08	0,09	0,08	0,08
Maximum	1,00	0,64	0,34	1,00	0,38	1,00
Gesamt	119	78	11	26	4	41

Tabelle 5 Verteilung der gemessenen Werte „mittlerer Notchindex“ zum Outcome der Mutter

In Tabelle 6 ist der Wertebereich des systolischen Anstiegswinkels zum Outcome der Mutter dargestellt. Bei 119 Fällen betrug der kleinste gemessene Winkel 70,0°, der steilste 86,0°. In dieser Gruppe lag der Median bei 80,5°. Im Vergleich hierzu konnte in der Gruppe mit schwangerschaftsinduziertem Hypertonus ein Wertebereich von 78,5° (Minimum) bis 86° (Maximum) gemessen werden. Der Median belief sich auf 82,0°. Bei den Frauen, die eine Präeklampsie entwickelt haben, war der Median (82,0°) zwar mit der SIH Gruppe identisch (82,0°), der gemessene Wertebereich war jedoch kleiner (Minimum bei 74,5°, Maximum 84,5°). In der Eklampsie/HELLP Gruppe mit kleiner Fallzahl liegen der minimal gemessene Wert (80,0°) und der Median (80,75°) dicht beieinander. Der steilste systolische Anstiegswinkel wurde mit 84,0° gemessen.

		Ausgang der Schwangerschaft (Mutter)				
	Total	Unauffällig	SIH	Präeklampsie	Eklampsie/ HELLP	auffällig
Mittelwert	80,41	79,95	82,14	80,92	81,38	81,29
Standardabweichung	2,73	2,80	2,07	2,56	1,89	2,39
Median	80,50	80,00	82,00	82,00	80,75	82,00
Minimum	70,00	70,00	78,50	74,50	80,00	74,50
Maximum	86,00	85,50	86,00	84,50	84,00	86,00
Gesamt	119	78	11	26	4	41

Tabelle 6 Verteilung der gemessenen Werte „mittlerer Anstiegswinkel [Grad]“ zum Outcome der Mutter

3.2.2 Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für die Mutter

Im Folgenden wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Schwangerschaftsverläufen für die Mutter in Bezug auf den mittleren Notchindex ermittelt. Hierzu wurden Paarvergleiche (Unauffällig vs. Auffällig, Unauffällig vs. SIH, Unauffällig vs. Präeklampsie, Unauffällig vs. Eklampsie/HELLP) durchgeführt. Auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde verzichtet. Ebenso wurde mit der Zielgröße mittlerer Anstiegswinkel verfahren. Auch hier sollten die Gruppenunterschiede auf ihre Signifikanz geprüft werden.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse dieses Tests dargestellt. Bei 119 Schwangeren war der mittlere Notchindex zwischen Patientinnen mit einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf verglichen mit Patientinnen, die eine hypertensive Erkrankung entwickelt haben (auffälliger Schwangerschaftsverlauf), signifikant erhöht ($p < 0,008$). Innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Präeklampsie und den gesunden Frauen gab es bezüglich des mittleren Notchindex sogar einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Keine signifikanten Unterschiede konnten in der Gruppe SIH bzw. Eklampsie/HELLP festgestellt werden ($p < 0,823$, $p < 0,412$).

Im weiteren Verlauf der Tabelle 7 sind die Signifikanzniveaus der unterschiedlichen Verläufe für die Mutter in Abhängigkeit vom mittleren Anstiegswinkel dargestellt. Im Vergleich der unauffälligen Gruppe mit der auffälligen Gruppe wurde eine statistische Signifikanz von $p < 0,004$ berechnet. Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand zwischen gesunden Frauen und Schwangeren mit SIH ($p < 0,009$). Für Schwangere mit Präeklampsie und Eklampsie/HELLP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

($p < 0,055$, $p < 0,281$). Für die Frauen mit Präeklampsie wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nur ganz knapp überschritten.

Zielgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	N	Signifikanz
mittlerer Notchindex	unauffällig	auffällig	119	0,008
mittlerer Notchindex	unauffällig	SIH	89	0,823
mittlerer Notchindex	unauffällig	Eklampsie/HELLP	82	0,412
mittlerer Notchindex	unauffällig	Präeklampsie	104	0,001
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	unauffällig	auffällig	119	0,004
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	unauffällig	Eklampsie/HELLP	82	0,281
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	unauffällig	Präeklampsie	104	0,055
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	unauffällig	SIH	89	0,009

Tabelle 7 Darstellung Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und den verschiedenen Schwangerschaftsausgängen für die Mutter

Zur besseren Veranschaulichung der gemessenen Notchindices in den unterschiedlichen Gruppen (unauffälliger Schwangerschaftsverlauf, SIH, Präeklampsie, Eklampsie/HELLP) dient die Boxplotdarstellung (Abb.6). Hier kann man deutlich erkennen, dass bei Patientinnen mit Präeklampsie größere Notchindices gemessen wurden (Median 0,30) als in den Vergleichsgruppen. In dieser Gruppe gab es auch einen Extremwert (Notchindex 1,00).

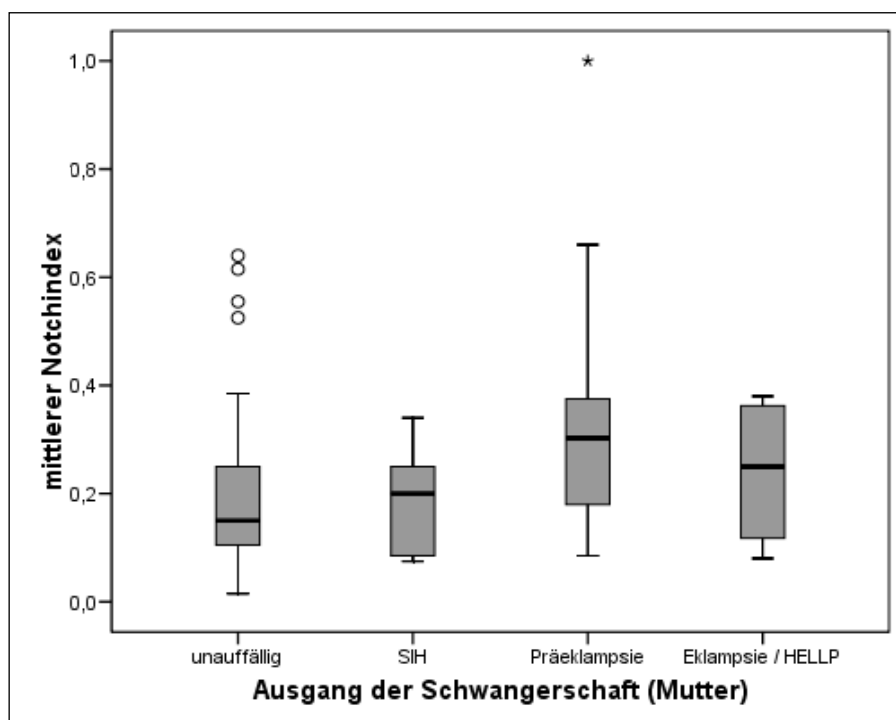


Abbildung 6 Notchindex und Ausgang der Schwangerschaft in der Box- und Whisker-Plot Darstellung

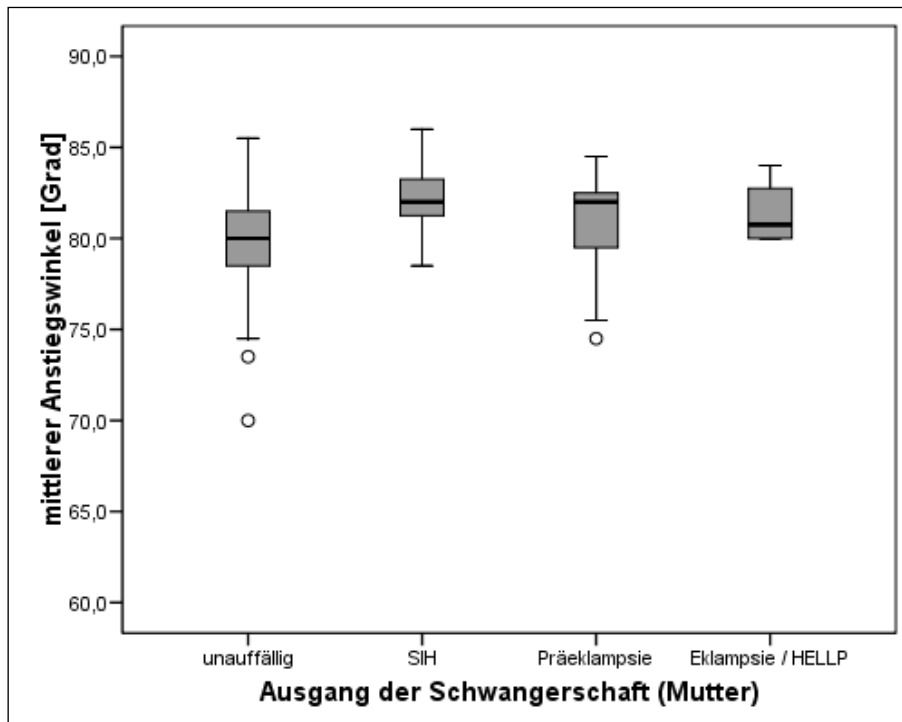


Abbildung 7 Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für die Mutter in der Box- und Whisker-Plot Darstellung

In der obigen Boxplotdarstellung (Abb. 7) werden die gemessenen Anstiegswinkel im Gruppenvergleich dargestellt. Der geringe Unterschied zwischen den gemessenen Werten ist deutlich zu erkennen. Der Median der Gruppe SIH und Präeklampsie ist gleich ($82,0^\circ$) und liegt nur zwei Grad höher als in der unauffälligen Gruppe.

3.2.3 Darstellung der gemessenen Häufigkeiten „mittlerer Notchindex und mittlerer Anstiegswinkel“ zum Outcome des Kindes

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 119 Kinder geboren, da es sich ausschließlich um Einlingsgraviditäten handelte. Die Notchindices dieses Kollektivs wiesen bezüglich des Notchindex Werte zwischen 0,04 (Minimum) und 1,00 (Maximum) auf. Der Median lag bei 0,18. Bei Kindern mit einem Gewicht < 10 . Perzentile wurde der gleiche Wertebereich wie im Gesamtkollektiv gemessen, allerdings lagen hier der Median mit 0,22 und der Mittelwert mit 0,24 knapp höher. Bei den normalgewichtigen Kindern zeigten sich flachere Notchindices (Minimum 0,04, Maximum 0,66, Median 0,15) (Tab.8).

	Total	IUGR	
		≥ 10. Perzentile	IUGR
Mittelwert	0,22	0,20	0,24
Standardabweichung	0,15	0,13	0,17
Median	0,18	0,15	0,22
Minimum	0,02	0,04	0,02
Maximum	1,00	0,66	1,00
Gesamt	119	64	55

Tabelle 8 Verteilung der gemessenen Werte „mittlerer Notchindex“ zum Outcome des Kindes

In Tabelle 9 sind die gemessenen Anstiegswinkel bei den normalgewichtigen und wachstumsretardierten Kindern im Vergleich zum Gesamtkollektiv dargestellt. In 119 Fällen lag der flachste systolische Anstiegswinkel bei 70,0°, der steilste bei 86,0°. Im Vergleich hierzu konnten bei den Kindern ≥ 10. Perzentile Winkel zwischen 70,0° und 85,0° gemessen werden. Der Median in dieser Gruppe liegt wie im Gesamtkollektiv bei 80,5°. Betrachtet man die Winkel in der IUGR Gruppe liegt der Wertebereich mit 73,5° (Minimum) und 86,0° (Maximum) etwas höher. Der Median in dieser Gruppe ist bei 81,0° wieder zu finden, sodass die Werte in allen drei Vergleichsgruppen (Gesamtkollektiv, normalgewichtige Kinder und wachstumsretardierte Kinder) sich nicht deutlich unterscheiden.

	Total	IUGR	
		≥ 10. Perzentile	IUGR
Mittelwert	80,41	79,98	80,91
Standardabweichung	2,73	2,84	2,54
Median	80,50	80,50	81,00
Minimum	70,00	70,00	73,50
Maximum	86,00	85,00	86,00
Gesamt	119	64	55

Tabelle 9 Verteilung der gemessenen Werte „mittlerer Anstiegswinkel [Grad]“ zum Outcome des Kindes

3.2.4 Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für das Kind

Im Folgenden kam erneut der Mann-Whitney-U-Test zur Verwendung, um zwischen den Gruppen Kinder $\geq 10.$ Perzentile und Kinder $< 10.$ Perzentile statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des mittleren Notchindex und des mittleren Anstiegswinkels zu prüfen. Im Gruppenvergleich können weder bezüglich des Notchindex ($p = 0,131$) noch bezüglich des Anstiegswinkels ($p = 0,138$) statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (Tab.10).

Zielgröße	Gruppenvariable	Kategorie	N	Signifikanz
mittlerer Notchindex	IUGR	> 10. Perzentil	64	0,131
mittlerer Notchindex	IUGR	IUGR	55	
mittlerer Notchindex	IUGR	Gesamt	119	
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	IUGR	> 10. Perzentil	64	0,138
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	IUGR	IUGR	55	
mittlerer Anstiegswinkel [Grad]	IUGR	Gesamt	119	

Tabelle 10 Darstellung Zusammenhang zwischen Notchindex bzw. Anstiegswinkel und Schwangerschaftsausgang für das Kind

Die Boxplotdarstellung in Abbildung 8 veranschaulicht, dass zwar die Messbereiche der Notchindices innerhalb der Gruppen unauffälliges Kind und wachstumsretardiertes Kind dicht beieinanderliegen, die Medianwerte sich jedoch deutlich unterscheiden. Mit 0,22 bei Kindern mit IUGR liegt dieser deutlich höher als der Median der Vergleichsgruppe mit 0,15. In der auffälligen Gruppe ist auch ein sehr tiefer Notch von 1,00 gemessen worden (Extremwert).

In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass die Werte bezüglich der gemessenen mittleren Anstiegswinkel sich kaum unterscheiden. Hier liegen sowohl die Messbereiche als auch die Mediane ($< 10.$ Perzentile: $81,0^\circ$, $\geq 10.$ Perzentile $80,5^\circ$) beider Gruppen dicht beieinander. Extremwerte gibt es in beiden Gruppen nicht.

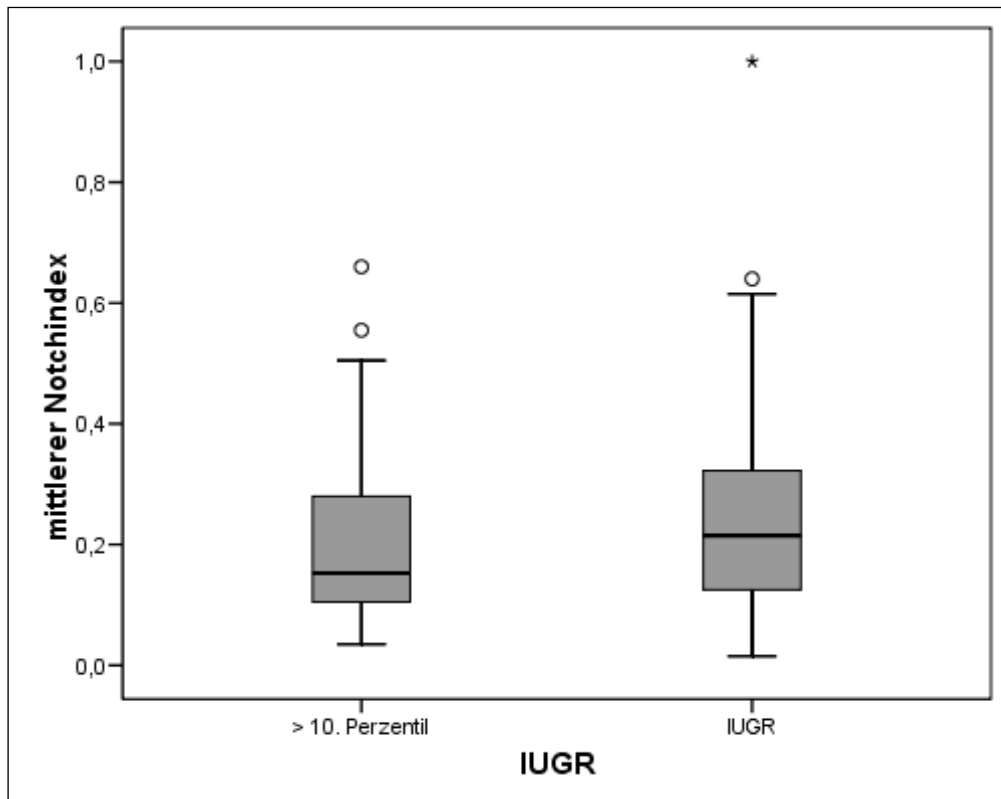


Abbildung 8 Notchindex und Outcome des Kindes in der Box-und Whisker-Plot Darstellung

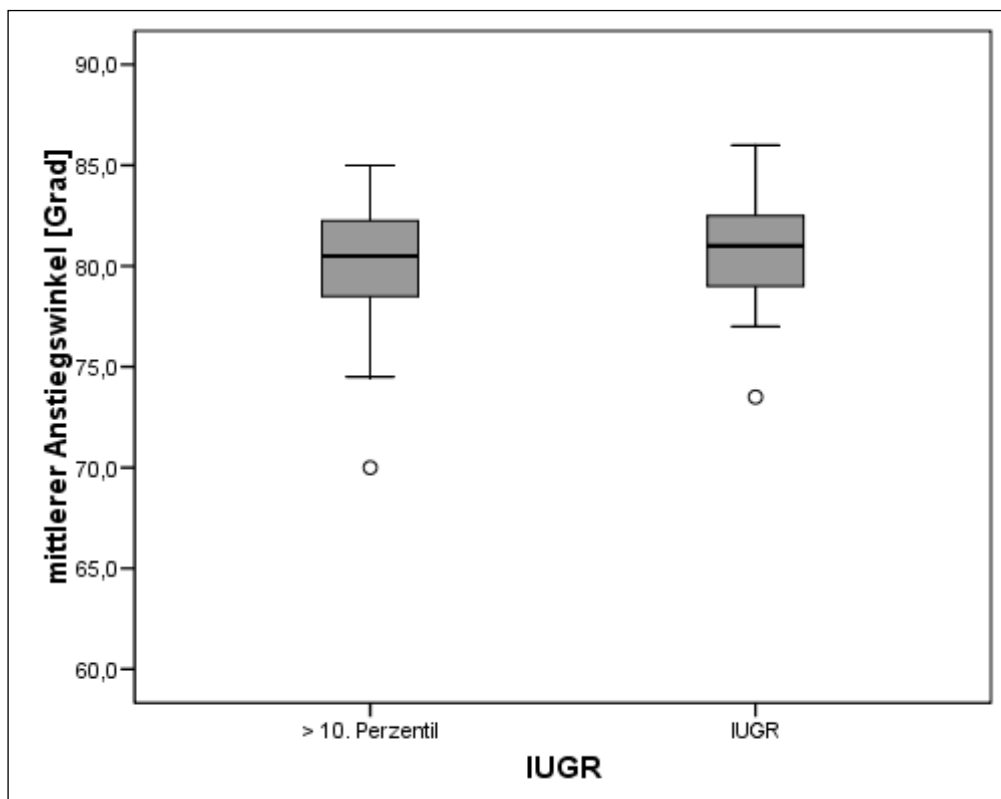


Abbildung 9 Anstiegswinkel und Outcome des Kindes in der Box-und Whisker-Plot-Darstellung

3.2.5 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Outcome der Mutter

Die Darstellung des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Parametern (Notchindex und systolischer Anstiegswinkel) zu einem bestimmten Schwangerschaftsverlauf erfolgte durch das Verfahren der logistischen Regression. Der in den Tabellen 11, 13, 15 und 17 dargestellte Regressionskoeffizient B beschreibt, ob ein Anstieg des Notchindex bzw. Anstiegswinkels wahrnehmungserhöhend für den Eintritt eines Ereignisses (SIH, Präeklampsie, Eklampsie/HELLP oder IUGR) ist oder nicht. Mittels Odds Ratio wird nach Messung des Notchindex und des Anstiegswinkels die Chance für das Auftreten eines auffälligen Schwangerschaftsverlaufs angegeben. Des Weiteren sind in den Tabellen 11, 13, 15 und 17 die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI UG) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI OG) dargestellt.

Tabelle 11 zeigt die Zusammenhänge zwischen den Einflussgrößen Notchindex und Anstiegswinkel und einem auffälligen Schwangerschaftsverlauf für die Mutter. Die Odds Ratio liegt für beide Einflussgrößen über 1 und bestätigt somit einen direkten Zusammenhang zwischen Vorhandensein eines beidseitigen Notches und einem steilen Anstiegswinkel und einem auffälligen Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter. Es fällt auf, dass die Odds Ratio für den Parameter Notchindex mit einem Wert von 16,41 deutlich höher als die Odds Ratio für den Parameter Anstiegswinkel (1,17) liegt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang, dass sich anhand des Notchindex bzw. Anstiegswinkels ein auffälliger Schwangerschaftsverlauf prognostizieren lässt, gibt es allerdings nicht. Die Signifikanzwerte liegen knapp oberhalb der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (Notchindex $p < 0,051$, Anstiegswinkel $p < 0,059$).

Modell	Parameter	B	Signifikanz	Odds Ratio	KI UG	KI OG	Fläche ROC
Auffällig	Notchindex	2,798	0,051	16,415	0,984	273,882	0,695
Auffällig	Anstiegswinkel	0,160	0,059	1,173	0,994	1,385	
Auffällig	Konstante	-14,154	0,037	0,000			

Tabelle 11 Ergebnisse der logistischen Regression zum Einfluss von Notchindex und Anstiegswinkel auf einen auffälligen Schwangerschaftsausgang

Tabelle 12 beschreibt den Anteil der richtig prognostizierten unauffälligen Schwangerschaften - also Frauen ohne Hypertonie (Spezifität) - im Vergleich zu richtig prognostizierten auffälligen Patientinnen (Sensitivität). In der gesunden Gruppe wurden von 78 Frauen 52 Schwangere als tatsächlich gesund prognostiziert. Dies ergibt eine

Spezifität von 67%. 27 Frauen von 41 auffällig geschätzten Patientinnen hatten tatsächlich eine SIH, Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP. Dies ergibt eine Sensitivität von 66%. Der Prozentsatz aller richtig prognostizierten Fälle belief sich auf 66%.

Ausgang der Schwangerschaft (Mutter)				
N		Vorhergesagt		
		unauffällig	auffällig	Gesamt
Beobachtet	unauffällig	52	26	78
	auffällig	14	27	41
	Gesamt	66	53	119
Spezifität				67%
Sensitivität				66%
Gesamtprozentsatz richtig klassifiziert				66%
Cut-Value				0,344

Tabelle 12 Ergebnisse berechnete Spezifität und Sensitivität für einen auffälligen Schwangerschaftsausgang

Des Weiteren wurden die verschiedenen Dopplermessungen (Notchindex und Anstiegswinkel) nach ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich eines Risikomerkmals (auffälliger Schwangerschaftsverlauf) für jeden möglichen Grenzwert (Cut-Off-Werte) ausgewertet und in Form eines Diagramms (ROC-Kurve) grafisch dargestellt. In dieser Studie wurde der optimale Cut-Off-Wert mit der geringsten Falsch-Positiven-Rate bei möglichst genauer Sensitivität festgelegt. Dieser liegt für die Vergleichsgruppen unauffälliger Schwangerschaftsverlauf/auffälliger Schwangerschaftsverlauf bei 0,344 (Tab. 12).

Anhand der Fläche unter der ROC-Kurve lässt sich die Leistungsfähigkeit der zu untersuchenden Einflussgrößen (Notchindex und Anstiegswinkel) abschätzen. Je größer die Fläche unter der Kurve, desto besser ist das Modell im Hinblick auf die Prognose. In Abbildung 10 wird dies in Bezug auf einen auffälligen Schwangerschaftsausgang dargestellt. Hier beträgt die errechnete Fläche unter der Kurve 0,695 (Abb.10).

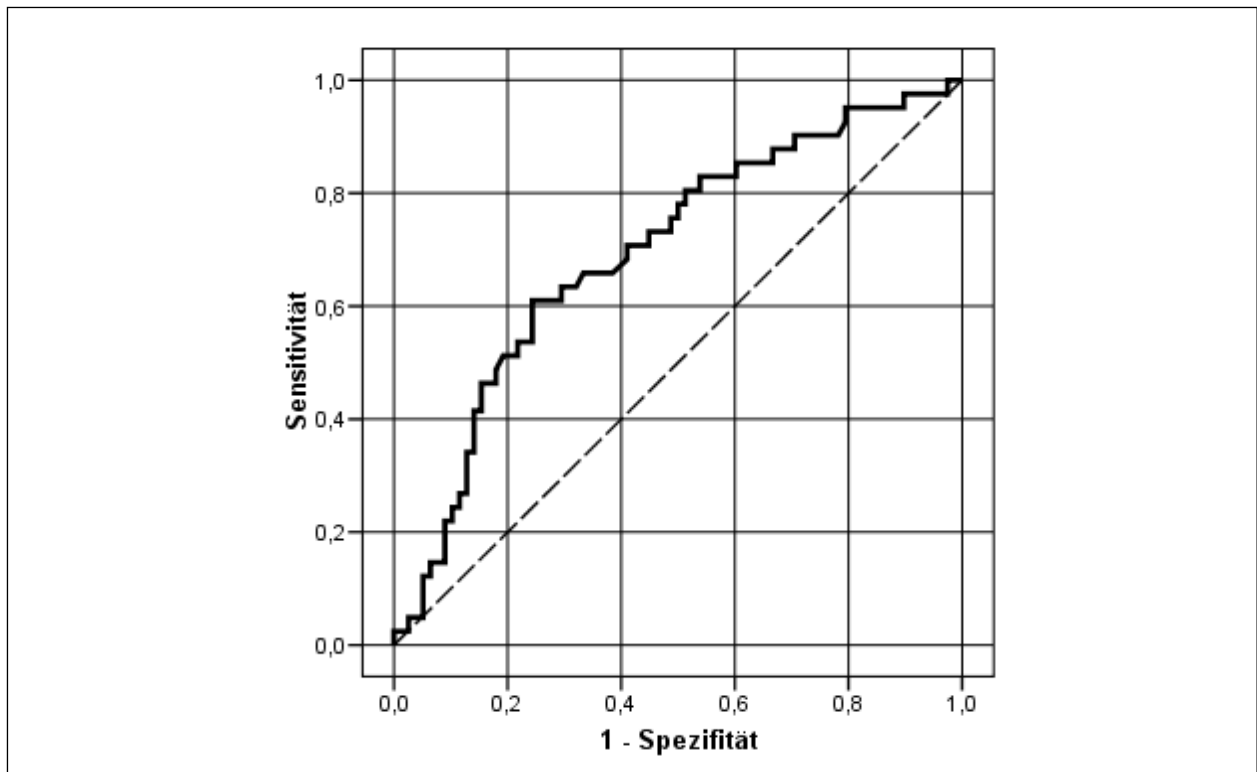


Abbildung 10 ROC-Kurve für alle Cut-Off-Werte, Zusammenhang zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate für einen auffälligen Schwangerschaftsausgang

In den nachfolgenden Tabellen werden die einzelnen auffälligen Schwangerschaftsverläufe SIH und Präeklampsie mittels logistischer Regression einzeln betrachtet. Auf die Auswertung der Untergruppe Eklampsie/HELLP-Syndrom wurde aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl (N= 4) verzichtet.

Bezüglich des Risikos für SIH gilt: Verändert sich der Anstiegswinkel um eine Einheit, dann steigt das Risiko, an einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus zu erkranken, um das 1,494 fache (Odds Ratio). Ein signifikanter Zusammenhang kann somit nachgewiesen werden. ($p = 0,011$) (Tab.13).

Das Risiko, bei Vorhandensein eines beidseitigen Notches einen SIH zu entwickeln, ist vernachlässigbar gering (Odds Ratio 0,027). Ein Zusammenhang zwischen Notchindex und der Entstehung eines SIH ist somit nicht nachweisbar ($p = 0,280$) (Tab.13).

Modell	Parameter	B	Signifikanz	Odds Ratio	KI UG	KI OG	Fläche ROC
SIH	Notchindex	-3,594	0,280	0,027	0,000	18,586	0,756
SIH	Anstiegswinkel	0,401	0,011	1,494	1,098	2,032	
SIH	Konstante	-33,841	0,008	0,000			

Tabelle 13 Ergebnisse der logistischen Regression zum Einfluss von Notchindex und Anstiegswinkel auf einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus

Tabelle 14 beschreibt den Anteil richtig prognostizierter Fälle. Von insgesamt 78 als gesund geschätzten Frauen sind tatsächlich 51 Schwangerschaften unauffällig verlaufen (Spezifität 65%). Von 11 Patientinnen mit vermutetem SIH konnte in 8 Fällen auch eine SIH nachgewiesen werden (Sensitivität 73%). Der Prozentsatz der richtig klassifizierten Patientinnen in dieser Gruppe liegt bei 66%. Der optimale Cut-Off-Value wurde bei 0,124 gewählt.

N		SIH		
		Vorhergesagt		
		unauffällig	SIH = Ja	Gesamt
Beobachtet	unauffällig	51	27	78
	SIH = Ja	3	8	11
	Gesamt	54	35	89
Spezifität				65%
Sensitivität				73%
Gesamtprozentsatz richtig klassifiziert				66%
Cut-Value				0,124

Tabelle 14 Ergebnisse berechnete Spezifität und Sensitivität für einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 11 mithilfe der ROC-Kurve. Hier beträgt die Fläche unter der Kurve 0,756. Dies bedeutet, dass die Prognose eines SIH mittels Notchindex und Anstiegswinkels kein Zufallsprozess ist.

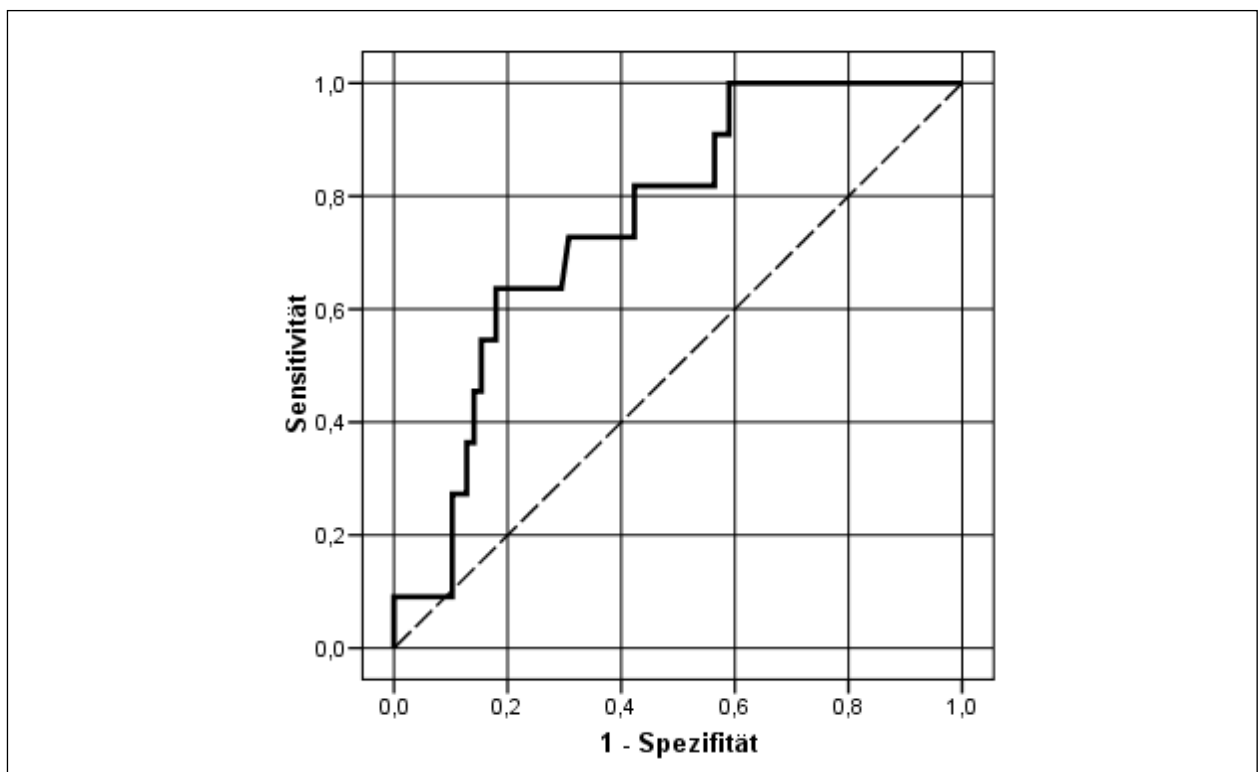


Abbildung 11 ROC-Kurve für alle Cut-Off-Werte, Zusammenhang zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate für einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus

Für das Risiko bezüglich Präeklampsie gilt:

Die Wahrscheinlichkeit bei Nachweis eines beidseitigen Notches an einer Präeklampsie zu erkranken lag bei 100,05 (Odds Ratio) und war somit signifikant ($p=0,005$).

Ein Zusammenhang zwischen Anstiegswinkel und Präeklampsie dagegen war nicht nachweisbar ($p = 0,588$). Hier betrug die Odds Ratio 1,054 (Tab.15). Die jeweiligen Konfidenzintervalle lagen für den Notchindex zwischen 3,915 und 2.557,010 und für den Anstiegswinkel zwischen 0,872 und 1,272.

Modell	Parameter	B	Signifikanz	Odds Ratio	KI UG	KI OG	Fläche ROC
Präeklampsie	Notchindex	4,606	0,005	100,057	3,915	2.557,010	0,722
Präeklampsie	Anstiegswinkel	0,052	0,588	1,054	0,872	1,272	
Präeklampsie	Konstante	-6,409	0,403	0,002			

Tabelle 15 Ergebnisse der logistischen Regression zum Einfluss von Notchindex und Anstiegswinkel auf eine Präeklampsie

Tabelle 16 zeigt die errechnete Sensitivität und Spezifität für das Auftreten einer Präeklampsie. Hier wurden 56 Frauen von insgesamt 78 Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf beobachtet, die auch tatsächlich gesund gewesen sind (Spezifität 72%). Von 26 Patientinnen mit vermuteter Präeklampsie konnte bei 15 Frauen wirklich eine Präeklampsie nachgewiesen werden (Sensitivität 58%). Bei 68% der Patientinnen konnte eine richtige Aussage über den Schwangerschaftsausgang gemacht werden.

Der Cut-Off-Value lag in dieser Gruppe bei 0,250.

Präeklampsie				
N		Vorhergesagt		
		unauffällig	Präeklampsie = Ja	Gesamt
Beobachtet	unauffällig	56	22	78
	Präeklampsie = Ja	11	15	26
	Gesamt	67	37	104
Spezifität				72%
Sensitivität				58%
Gesamtprozensatz richtig klassifiziert				68%
Cut-Off-Value				0,250

Tabelle 16 Ergebnisse berechnete Spezifität und Sensitivität für eine Präeklampsie

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels ROC-Kurve (Abb.12). Hier beträgt die Fläche unter der Kurve 0,72 und ist somit ähnlich der Vergleichsgruppe SIH.

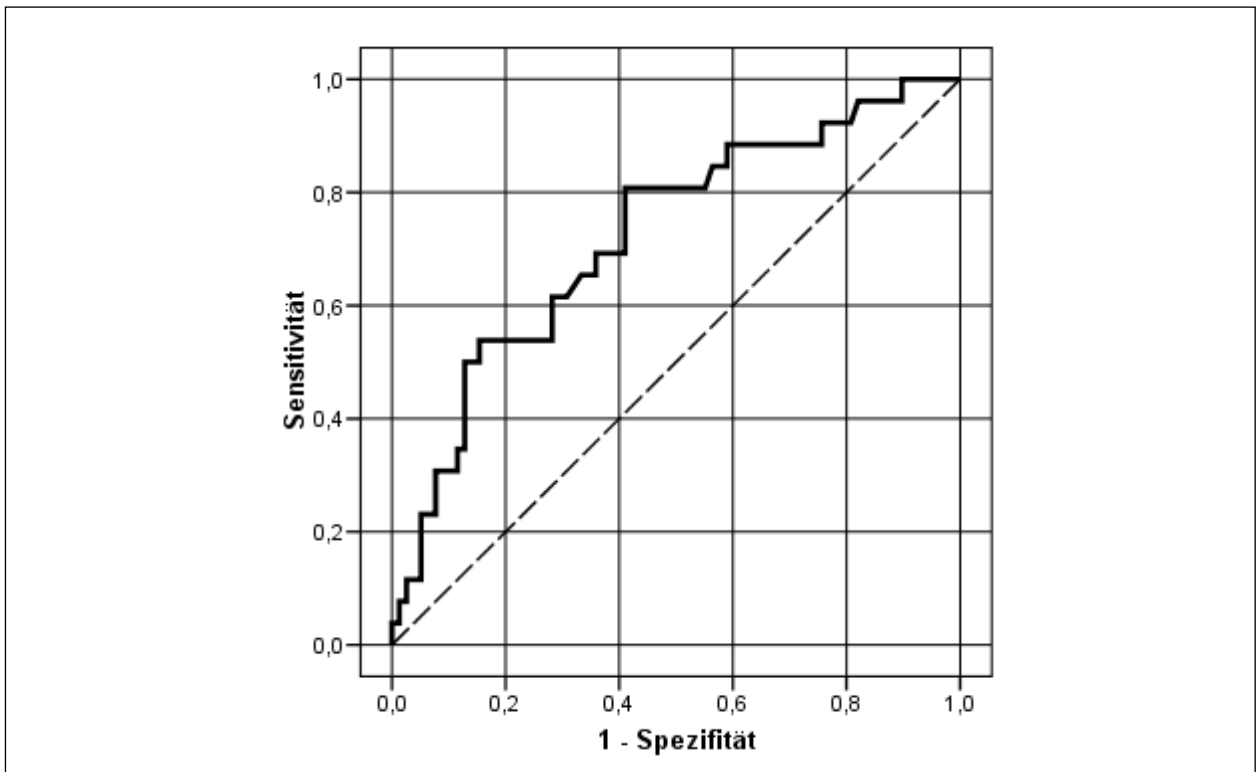


Abbildung 12 ROC-Kurve für alle Cut-Off-Werte, Zusammenhang zwischen Sensitivität und Falsch-Positiver-Rate für eine Präeklampsie

3.2.6 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zum Outcome des Kindes

Betrachtet werden die Zusammenhänge zwischen gemessenem Notchindex und systolischem Anstiegswinkel und der Nachweis einer Wachstumsretardierung. Da die Odds Ratio für beide Einflussgrößen größer 1 ist, kann ein Zusammenhang angenommen werden. Die Odds Ratio für den Notchindex liegt mit 3,704 höher als die Odds Ratio für den Anstiegswinkel 1,115.

Eine Abhängigkeit des Risikos für IUGR von Notchindex und Anstiegswinkel ist statistisch aber nicht signifikant nachweisbar (Notchindex: $p = 0,324$; Anstiegswinkel: $p = 0,145$) (Tab.17).

Modell	Parameter	B	Signifikanz	Odds Ratio	KI UG	KI OG	Fläche ROC
IUGR	Notchindex	1,309	0,324	3,704	0,274	49,979	0,599
IUGR	Anstiegswinkel	0,109	0,145	1,115	0,963	1,291	
IUGR	Konstante	-9,216	0,122	0,000			

Tabelle 17 Ergebnisse der logistischen Regression zum Einfluss von Notchindex und Anstiegswinkel auf eine intrauterine Wachstumsretardierung

Anhand der Vierfeldertafel wird in Tabelle 18 die errechnete Spezifität und Sensitivität für das Vorkommen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion dargestellt. Von insgesamt 119 Feten wurden 64 Kinder als normgewichtig beschrieben. Tatsächlich unauffällig sind aber nur 35 Kinder gewesen (Spezifität 55%). Die Sensitivität in der IUGR Gruppe entsprach (58%). Von 55 Kindern hatten 32 ein Gewicht < 10. Perzentile. Der Gesamtprozentsatz der richtig prognostizierten Fälle lag in dieser Gruppe somit bei 56%.

Der Cut-Off-Value lag in dieser Gruppe bei 0,462.

N		IUGR		
		Vorhergesagt		
		> 10. Perzentil	IUGR	Gesamt
Beobachtet	> 10. Perzentil	35	29	64
	IUGR	23	32	55
	Gesamt	58	61	119
Spezifität				55%
Sensitivität				58%
Gesamtprozentsatz richtig klassifiziert				56%
Cut-Off-Value				0,462

Tabelle 18 Ergebnisse berechnete Spezifität und Sensitivität für eine intrauterine Wachstumsretardierung

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels ROC-Kurve (Abb.13). Hier beträgt die Fläche unter der Kurve 0,59 und ist somit erheblich flacher als die zuvor beschriebenen Vergleichsgruppen (SIH und Präeklampsie). Dadurch wird gezeigt, dass hier das Auftreten einer Wachstumsretardierung eher einem Zufall entspricht und kein Zusammenhang zwischen Notchindex und Anstiegswinkel nachgewiesen werden konnte.

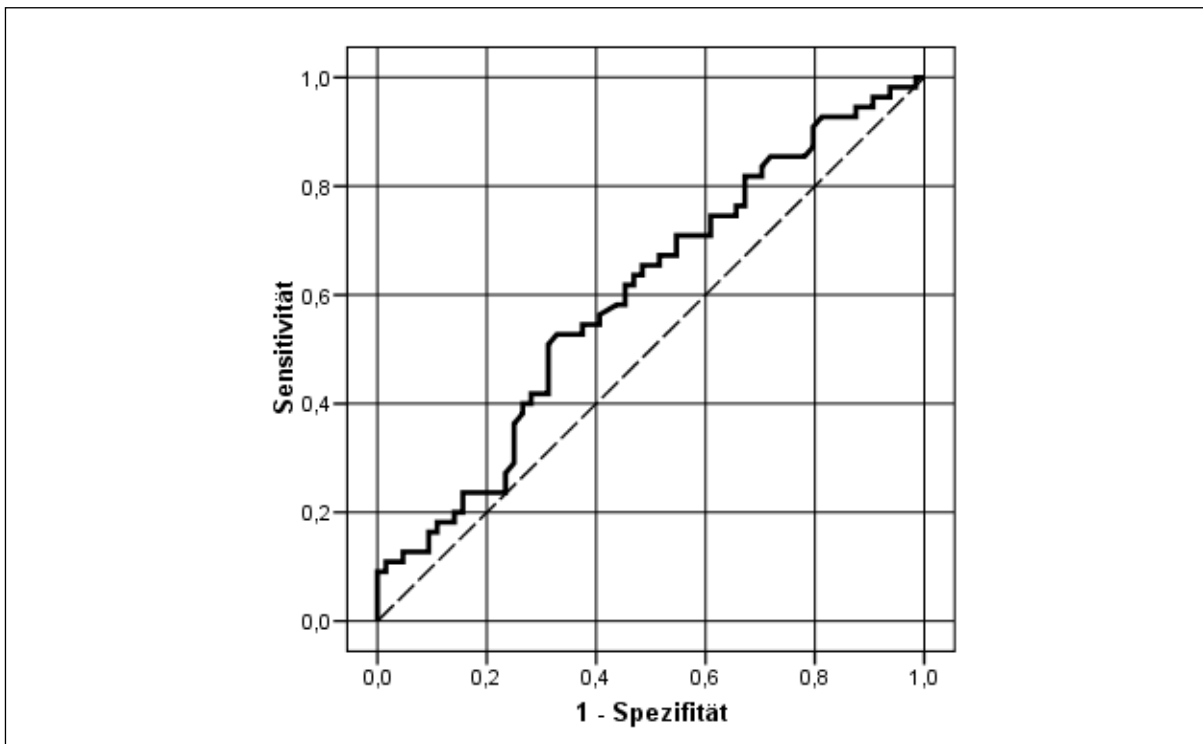


Abbildung 13 ROC-Kurve für alle Cut-Off-Werte, Zusammenhang zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate für eine intrauterine Wachstumsretardierung

4. Diskussion

Eine Präeklampsie betrifft ungefähr 1-2% aller Schwangeren [18, 34, 35, 38]. Andere Komplikationen, welche mit einer Präeklampsie einhergehen können, sind eine intrauterine Wachstumsretardierung, intrauteriner Fruchttod, vorzeitige Plazentalösung und das Auftreten von Frühgeburten. Alle diese Komplikationen können schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben [35]. Die Mortalität der Präeklampsie betrifft weltweit ca. 50.000 Schwangere und gehört in die Gruppe der häufigsten Ursachen für mütterliche Sterblichkeit [34].

In den letzten Jahren wurden bei der Erforschung der Pathophysiologie des uteroplazentaren Blutflusses große Fortschritte gemacht, seitdem Campbell et al 1983 die Dopplertechnik auf die Messung des uteroplazentaren Blutflusses angewendet haben [17]. Die gezielte Ultraschalldiagnostik und die Dopplersonographie fetomaternaler Gefäße sind ein wesentlicher Bestandteil der erweiterten Schwangerschaftsvorsorge [41]. Die Dopplersonographie bietet als weitgehend standardisierte und nicht invasive Methode die Möglichkeit der Beurteilung von Physiologie und Pathophysiologie der uterofetoplazentaren Hämodynamik im Schwangerschaftsverlauf [42]. In der Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen hat sie sich bereits durchgesetzt [43]. Durch die Einführung der Farbdopplersonographie und der Definition eines frühdiastolischen Notch als pathologisches Blutflussmuster der uterinen Arterien verbesserte sich die Vorhersagekraft der Dopplersonographie weiterhin signifikant [4]. Bei Einlingsschwangerschaften ist die Sensitivität bezüglich Präeklampsie (77%) bzw. IUGR (32%) mittels Beurteilung der uterinen Blutflusskurven relativ gut [45]. Diese Technik hat sich aber immer noch nicht zu einer Routine Screeningmethode für die Erkennung einer Präeklampsie bzw. IUGR durchgesetzt [33].

Die Ursache einer Präeklampsie wird am häufigsten in einer verminderten Trophoblastinvasion vermutet. Im normalen Schwangerschaftsverlauf unterliegen die Spiralarterien des Endometriums bis zur Umwandlung in uteroplazentare Gefäße des Plazentabetts einer komplexen Folge von morphologischen Veränderungen [46]. Am Ende des ersten Trimenons kommt es zur Invasion von Trophoblastzellen in die muskuloelastische Media der Spiralarterien [47]. Die Trophoblasten betten sich in die Gefäßwand der Spiralarterien, ersetzen das Endothel und dringen bis in die Media bzw. die Tunica externa der Gefäßwand vor [48]. Somit wandeln sich die kleinen

Spiralarterien in weit gestellte Gefäße mit trichterartiger Dilatation und niedrigen Widerständen um. Sie unterliegen nun nicht mehr der mütterlichen vasomotorischen Steuerung/Aktivität [46]. Diese Transformation ist zur Sicherstellung eines erhöhten Blutbedarfs im intervillösen Raum im Verlauf einer Schwangerschaft sowie einer Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeiten im intervillösen Raum notwendig. Aufgrund der Dilatation der Spiralarterien nimmt die relative diastolische Strömungsgeschwindigkeit deutlich zu - als Zeichen einer Reduktion des peripheren Widerstands [49].

Bei Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und IUGR konnte eine mangelnde Invasion der Trophoblasten in die Spiralarterien nachgewiesen werden [50]. Folge dieser mangelhaften Trophoblastinvasion ist ein verminderter Blutfluss zur uteroplazentaren Einheit mit Freisetzung von zirkulierenden Faktoren und entsprechender Alteration des Endothels [51]. Das Fehlen einer ausreichenden Trophoblastinvasion ist nachweislich mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, SIH und vorzeitiger Plazentalösung verbunden [52].

Die Dopplersonographie der uterinen Gefäße ermöglicht die nicht invasive Beurteilung der uteroplazentaren Zirkulation.

Die nicht gefäßerweiterten Spiralarterien bedingen pathophysiologische Veränderungen in der Plazenta, die sich in der Dopplersonographie als Widerstandserhöhung (erhöhter RI) und spätsystolische Kerbe (Notch) in der Hüllkurve widerspiegeln [3].

Der Unterschied zwischen diesen beiden Veränderungen liegt darin, dass bei einer Impedanzerhöhung die Indices (RI, PI, A/B) erhöht sind. Ein Notch hingegen kommt durch Pulswellenreflexion an Kalibersprüngen in den Gefäßen zustande.

Ein Notch in der Arteria uterina ist bis zu 24 Schwangerschaftswochen physiologisch. Danach sollte er aber bei einem normalen Schwangerschaftsverlauf nicht mehr nachweisbar sein. Deswegen ist nach dieser Schwangerschaftswoche das Persistieren eines Notches als pathologisch und als Warnhinweis im Hinblick auf eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung anzusehen.

18% der Fetalen und Neugeborenen Mortalität werden auf eine schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankung zurückgeführt; entsprechend sind 46% der Neugeborenen dieser Schwangeren wachstumsretardiert [5].

In der Literatur werden verschiedene Veränderungen in der Dopplersonographie der Arteria uterina beschrieben, welche mit einem gehäuftem Auftreten einer Präeklampsie

und IUGR einhergehen. Anfänglich stand als alleiniger Parameter die erhöhte Impedanz im Vordergrund [36, 37]. Später wurde schnell klar, dass auch ein Notch mit einem schlechteren Outcome für Mutter und Kind korreliert. Als „pathologische Wellenform“ galt entweder eine erhöhte Impedanz in Form eines erhöhten PI, RI oder einer A/B Ratio, oder das Auftreten eines Notches in einer oder beiden uterinen Arterien oder eine Kombination aus beidem [18].

Bower et al [4] beschreiben, dass bei Vorhandensein eines Notches ab 24 Schwangerschaftswochen die Inzidenz zur Entstehung eines Schwangerschaftsinduzierten Hypertonus bei 28% liegt. Sie verglichen Schwangere ohne Notch mit Schwangeren, bei denen ab 28 SSW ein Notch persistierte, und beobachteten eine signifikant erhöhte Rate an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bei Frauen mit Notch (73,7% vs.7,6%).

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Notchtiefe gemessen als Notchindex und/oder der Anstiegswinkel der Hüllkurve einen Vorhersagewert für eine Präeklampsie bzw. IUGR darstellen. Hierzu wurde das Outcome von 119 Schwangeren mit beidseitigem Notch in den uterinen Arterien dokumentiert und ausgewertet. Betrachtet wurden hier in Bezug auf das Outcome der Mutter insbesondere das Auftreten von SIH, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndroms. Eine Differenzierung in Early und Late Onset Präeklampsie bzw. milde oder schwere Präeklampsie erfolgte nicht. Beim Kind wurde dokumentiert, ob eine Wachstumsretardierung vorlag.

Es konnte gezeigt werden, dass in 66% der Fälle ein auffälliger Schwangerschaftsverlauf nachweisbar war. Das bedeutet, dass entweder eine Hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder intrauterine Wachstumsretardierung oder Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen vorlag. Betrachtet man lediglich den Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter, so tritt mit 22% die Präeklampsie am häufigsten auf, gefolgt von SIH (9%) und Eklampsie/HELLP-Syndrom (3%). Dies konnte auch in einer Arbeit von Thaler et al [7] gezeigt werden, in der 140 Frauen mit beidseitigem Notch eine signifikant höhere Inzidenz an Schwangerschaftsinduziertem Hypertonus aufzeigten als Frauen, bei denen kein Notch nachgewiesen wurde [7]. Bezüglich des Auftretens eines IUGR des Kindes konnte in dieser Arbeit eine Häufigkeit von 46% nachgewiesen werden, so dass fast jedes 2. Kind unterhalb der 10. Gewichtspersentile lag.

Es gibt zahlreiche Studien, die die Dopplersonographie als mögliche Untersuchung zur Prädiktion hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen denkbar erscheinen lassen [3, 4, 23, 35, 40, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61]. Hierbei wurden verschiedene Blutströmungsparameter wie Pulsatilitätsindex (PI), Resistenzindex (RI), A/B Ratio und der Nachweis eines Notches überprüft.

Pongroj paw et al [57] haben zum Beispiel in einem Hochrisikokollektiv den Zusammenhang zwischen Pulsatilitätsindex (PI) bei Nachweis eines Notches in der Arteria uterina als Screeningmethode für das Auftreten einer Präeklampsie und wachstumsretardierter Kinder untersucht. Das Gesamtkollektiv bestand aus 330 Frauen mit Einlingsgraviditäten. Die Sensitivität für das Entstehen einer Präeklampsie bei erhöhtem RI und Nachweis eines Notches lag bei 59%, für eine IUGR bei 56%. Vergleichbare Werte wurden in dieser Studie für eine Präeklampsie mit 58% und IUGR ebenfalls mit 58% berechnet. Einen ähnlichen Ansatz hatten Jamal et al [60]. Sie untersuchten die Auswirkung des Pulsatilitätsindex > 95. Perzentile gemessen zwischen 18 und 24 sowie 30 und 34 Schwangerschaftswochen mit beidseitigem Notch und dem Auftreten eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs. Auffälliger Schwangerschaftsausgang bedeutete entweder Auftreten einer Präeklampsie, einer IUGR, Frühgeburt oder vorzeitige Plazentalösung. Die Sensitivität wurde hier mit 60%, vergleichbar mit unseren Werten, die bei 66% lagen, angegeben.

Andere Autoren untersuchten die Vorhersage einer Präeklampsie anhand des Resistance Index (RI) bei uni- bzw. bilateralem Notching (Bhattacharyya et al) [59] oder der Kombination aus den Impedanzindices (PI, RI) und bilateralem Notching (Myatt et al [58], Kleinrouweler et al [61], Albaiges et al [62]). Alle diese Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen den Impedanzindices und beidseitigem Notch in Bezug auf das Auftreten eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs bestätigen.

Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit tatsächlich ein Vergleich zwischen unserer Arbeit und den oben Angegebenen sinnvoll ist. Denn die bisher erwähnten Studien haben Blutströmungsparameter wie Pulsatilitätsindex und Resistance Index und das Vorhandensein eines Notches in Bezug zu einem auffälligen Schwangerschaftsausgang gesetzt. Wir jedoch haben untersucht, ob die Tiefe des Notches (Notchindex) und der systolische Anstiegswinkel mit einem bestimmten Ausgang der Schwangerschaft korrelieren.

In der gesamten Literatur gibt es wenige Autoren (Aardema et al [63], Ohkuchi et al [3], Becker et al [18, 35] und Takahashi et al [44]), die genau diesen Notchindex analysieren.

Einer dieser Autoren ist Aardema [63]. Seine Gruppe wertete den Pulsatilitätsindex (PI) in Kombination mit dem Notchindex (NI) zur Erkennung einer schwangerschaftsinduzierten hypertensiven Erkrankung aus. Diese wurde in einen milden und schweren Verlauf unterteilt. Das Gewicht der Kinder wurde hierbei nicht berücksichtigt. Das Gesamtkollektiv belief sich auf 625 Patientinnen, wovon lediglich 94 Frauen Mehrgebärende waren, die eine Risikoanamnese aufwiesen. Sowohl der PI als auch der NI waren unzureichende Prädiktoren für das Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation. Insbesondere für die Vorhersage einer Präeklampsie konnten keine signifikanten Aussagen getroffen werden. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Studie von Aardema et al ein sogenanntes Niedrig-Risikokollektiv untersucht wurde.

Becker et al [18] dokumentierten bei 7508 Einlingsgraviditäten in einem Low-risk-Kollektiv ebenfalls den Pulsatilitätsindex (PI) beider uterinen Arterien und bildeten daraus einen Mittelwert „mean PI“. Bei Auftreten eines Notches in der Hüllkurve wurde ein Notchindex als (C-D)/C bestimmt. Als Outcome Parameter wurden Plazentalösung, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung, intrauteriner/neonataler Tod und Frühgeburt vor 32 Schwangerschaftswochen ausgewertet. Es stellte sich heraus, dass die beste Vorhersage für einen auffälligen Schwangerschaftsverlauf aus der Kombination der Dopplerparameter PI und Notchindex getroffen werden konnte. Ein erhöhter PI mit Werten zwischen 1,7 und $\leq 2,0$ kombiniert mit einem Notchindex $>0,1$ ergab die höchste Inzidenz für einen pathologischen Schwangerschaftsausgang (46,7%). Der systolische Anstiegswinkel wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Auch diese Ergebnisse unterstreichen, dass nicht nur der Nachweis eines Notches, sondern auch seine Tiefe wegweisend für die Erkennung eines ungünstigen Schwangerschaftsverlaufes ist und widerlegen die Ergebnisse von Aardema. Dies könnte durchaus an der deutlich höheren Fallzahl von 7508 Patientinnen liegen.

2000 haben Ohkuchi et al [3] mittels quantitativer Messung an der Hüllkurve der Arteria uterina ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Präeklampsie und eines IUGR untersucht. Sie haben auch wie in unserer Studie anhand der

Hüllkurve Messstrecken in Beziehung zueinander gesetzt, um einen Notchindex (Notch Depth Index NDI) zu erhalten.

Dies ermöglichte den Notch für den Betrachter vergleichbar zu machen, sodass er als diagnostischer Vorhersagewert einbezogen werden konnte [18]. Sie bestimmten den NDI, den Resistance Index und das Verhältnis zwischen dem systolischen Peak und der Geschwindigkeit zu Beginn der Diastole (A/C Ratio). Jeder dieser Einflussparameter wurde einzeln auf seine Vorhersagekraft in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie oder IUGR geprüft. Von 288 Frauen entwickelten 3,1% eine Präeklampsie-in der vorliegenden Studie waren es 22%. 6,3% der Kinder lagen mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile. In unserer Untersuchung lag dieser Wert mit 46% deutlich höher. Die niedrigen Häufigkeiten könnten ebenfalls an dem Niedrig-Risikokollektiv liegen, da lediglich Frauen mit unbelasteter Anamnese eingeschlossen wurden. Die japanische Gruppe erreichte in ihrer Arbeit bezüglich der Präeklampsie eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 92% für den Notchindex ($p < 0,00003$). Die Sensitivität und auch die Spezifität liegen somit sichtlich höher als unsere berechneten Werte (Sensitivität 58%, Spezifität 72%) ($p < 0,005$). Die IUGR betreffend wurde bei Ohkuchi et al die Sensitivität für den NI mit 33% angegeben, die Spezifität mit 92% ($p < 0,003$). Die Werte unserer Arbeit weichen hiervon deutlich ab (Sensitivität 58% und Spezifität von 55%). Ohkuchi et al fanden heraus, dass der Notchindex den größten positiven Vorhersagewert mit 22% für die Entstehung einer Präeklampsie hatte, gefolgt von A/C Ratio 16% und Resistance Index 12%. Der positive prädiktive Wert für IUGR lag ebenfalls für den Notchindex mit 22% am höchsten. Somit konnten sie darlegen, dass der Notchindex ein besserer prädiktiver Faktor für eine Präeklampsie und IUGR darstellt als der Resistance Index und die A/C Ratio. Dass der Notchindex das relative Risiko für eine Präeklampsie signifikant erhöht, konnten wir ebenfalls nachweisen ($p < 0,005$). Wir haben einen positiven Vorhersagewert für die Kombination aus Notchindex und systolischem Anstiegswinkel von 40% ermittelt. Einen prädiktiven Einfluss auf eine IUGR konnten wir nicht nachweisen.

Takahashi et al [44] haben 2012 ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Notchindex, RI und PI und Auftreten einer Präeklampsie und IUGR nachgewiesen und bestätigen somit die Ergebnisse von Ohkuchi et al [3].

Eine weitere Arbeit von Becker et al [35] 2010 untersuchte den Zusammenhang zwischen Notchindex in Bezug auf das Auftreten einer IUGR bei Schwangeren innerhalb eines Low- risk- Kollektivs. Das relative Risiko für einen auffälligen

Schwangerschaftsverlauf, definiert als, Frühgeburt vor 33 Schwangerschaftswochen, IUGR, Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung und intrauteriner Fruchttod, lag bei 2,1 für einen $NI \leq 0,2$. Das relative Risiko für einen auffälligen Schwangerschaftsverlauf in unserer Arbeit wurde mit 16,415 berechnet, wobei wir den Notchindex nicht in unterschiedliche Tiefen unterteilt haben. Ein mittlerer Notchindex bei Becker et al zwischen 0,105 und 0,165 zeigte eine Sensitivität für IUGR in Höhe von 8,5% und eine Spezifität von 99,2%. Diese Zahlen weichen sehr von unseren Ergebnissen ab, dies ist eventuell auf das High-risk-Kollektiv und die geringe Fallzahl in unserer Arbeit zurückzuführen. Des Weiteren sind in dieser Studie zur Ermittlung der Sensitivität und Spezifität andere Einflussfaktoren (NI und Anstiegswinkel) kombiniert worden. Alle die zuvor genannten Autoren haben eine andere Herangehensweise an die Untersuchung, da sie innerhalb eines Niedrig-Risikokollektivs Notchindex bzw. die Impedanzindices messen und miteinander vergleichen. Unsere Studie unterscheidet sich, insofern als das wir gezielt Schwangere mit beidseitigem Notch ausgewählt und dokumentiert haben. Hierdurch werden gezielt Patientinnen mit erhöhtem Risiko gefiltert.

Die zum Teil unterschiedlichen Einflussgrößen als prädiktive Faktoren für eine Präeklampsie bzw. IUGR in dieser Arbeit erschweren einen direkten Vergleich mit denen in der Literatur angegebenen Veröffentlichungen bzw. lassen einen direkten Vergleich nicht zu, da nur vier Autoren (Ohkuchi et al [3], Becker et al [18,35], Aardema [63] und Takahashi et al [44]) in ähnlicher Weise einen Notchindex zur Prädiktion eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs für Mutter und Kind untersucht haben. Eine alleinige Beschreibung des systolischen Anstiegswinkels und seine Auswirkungen auf einen Schwangerschaftsausgang sind nicht zu finden.

Wir konnten zeigen, dass es einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen mittlerem Notchindex und einer Präeklampsie gibt ($p < 0,001$). Ferner konnte ein Zusammenhang zwischen dem systolischen Anstiegswinkel und einer SIH nachgewiesen werden ($p < 0,009$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen im Literaturvergleich. Einen direkten Zusammenhang für eine intrauterine Wachstumsretardierung konnte weder für den mittleren Notchindex ($p = 0,131$) noch für den systolischen Anstiegswinkel ($p = 0,138$) nachgewiesen werden.

Sicherlich ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse kritisch zu betrachten, da es sich um eine sehr geringe Fallzahl von 119 Frauen in einem High-risk-Kollektiv handelt und somit nicht reproduzierbar auf eine Normalpopulation ist.

Als Screeningmethode im klinischen Alltag ist der Notchindex eher nicht geeignet, da nicht jede Schwangere einen Notch bei der Dopplermessung aufweist. Des Weiteren müsste die Messung des Notchindex standardisiert werden, da sie je nach Erfahrung des Untersuchers variieren kann. Die klinische Wertigkeit des systolischen Anstiegswinkels sowohl in Bezug auf eine Präeklampsie als auch IUGR kann nach Betrachtung dieser Arbeit vernachlässigt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zwar gezeigt werden, dass nur der Notchindex ein Indikator für einen auffälligen Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter darstellt, jedoch als alleiniger prädiktiver Faktor für die Vorhersage eines gezielten Schwangerschaftsausgangs wie z. B. Präeklampsie nicht ausreichend ist.

Es konnte aber deutlich unterstrichen werden, dass ein bilaterales Notching in der Arteria uterina, welches mit einem erhöhten Notchindex und einem steilen Anstiegswinkel einhergeht, signifikant häufiger bei Schwangerschaften mit späterer Entwicklung von Komplikationen auftritt.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob die Tiefe eines Notches (ermittelt als Notchindex) und die Größe des Anstiegswinkels der Hüllkurve des Sonogramms der Arteria uterina prädiktive Parameter für das Entstehen einer hypertensiven

Schwangerschaftserkrankung und/oder einer Wachstumsretardierung darstellen.

Hierzu wurden in diese retrospektive Studie 119 Schwangere zwischen 19 SSW und 40 SSW mit beidseitigem Notch in der Arteria uterina eingeschlossen, die zwischen 1996 und 2000 in der Klinik für Geburtsmedizin des Krankenhaus Neukölln lagen.

Es handelte sich ausschließlich um Einlingsgraviditäten.

Folgende Fragen sollten bei der Klärung dieses Sachverhalts helfen:

1) Wie viele Schwangere mit einem Notch entwickeln

- einen auffälligen Schwangerschaftsverlauf, definiert als Entstehung eines SIH, einer Präeklampsie, einer Eklampsie und eines HELLP-Syndroms?
- eine Wachstumsretardierung?

2a) Korrelieren der Notchindex bzw. der systolische Anstiegswinkel mit dem Entstehen eines auffälligen Schwangerschaftsausgangs für die Mutter und/oder Entstehung einer IUGR?

2b) Gibt es Grenzwerte, ab denen eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder eine IUGR auftreten?

Der Notchindex (NI) beschreibt den Quotienten aus der Streckendifferenz B zu A und der Strecke B und ist dimensionslos ($NI = \frac{B-A}{B}$). B ist die gemessene Strecke zwischen punctum maximum der Diastole der Hüllkurve bis zur Nulllinie in cm. A stellt die gemessene Strecke vom punctum minimum der Diastole der Hüllkurve bis zur Nulllinie in cm dar. Des Weiteren wurde an der Hüllkurve des Sonogramms der A. uterina der systolische Anstiegswinkel in Grad gemessen.

Es konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit beidseitigem Notch einen auffälligen Schwangerschaftsverlauf, das heißt, entweder eine hypertensive

Schwangerschaftserkrankung und/oder ein Kind mit Wachstumsretardierung hatten (66%).

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen Notchindex und einem auffälligem Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter bezüglich der Entstehung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ($p=0,008$). Insbesondere für die Entstehung einer Präeklampsie war das Ergebnis hoch signifikant mit $p=0,001$.

Ein steiler systolischer Anstiegswinkel war mit einem pathologischen Schwangerschaftsausgang für die Mutter verknüpft ($p=0,004$), insbesondere mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ($p=0,009$). Der Zusammenhang zwischen steilem systolischem Anstiegswinkel und einer Präeklampsie war knapp insignifikant ($p=0,055$).

Weder Notchindex ($p=0,131$) noch systolischer Anstiegswinkel ($p=0,138$) waren mit einer Wachstumsretardierung verknüpft.

Ein Grenzwert, ab dem eine Pathologie für die Mutter oder das Kind auftritt, konnte weder für den Notchindex noch für den systolischen Anstiegswinkel ermittelt werden.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Notchtiefe in der Praxis als wichtiger Parameter zur Erkennung einer Präeklampsie herangezogen werden sollte. Der Anstiegswinkel ist als Indikator jedoch nicht wegweisend.

Bei der Vorhersage eines erhöhten Risikos für eine Wachstumsretardierung spielen weder Notchindex noch systolischer Anstiegswinkel eine Rolle.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Park YW, Cho JS, Choi HM, Kim TY, Lee SH, Yu JK, Kim JW. Clinical significance of an early diastolic notch depth: uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1204-1209
- [2] Vetter K, Kilavuz Ö. Dopplersonographie und Präeklampsie. *Gynäkologe* 1999; 32: 761-767
- [3] Ohkuchi A, Minakami H, Sato I, Mori H, Nakano T, Tateno M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 171-178
- [4] Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78-83
- [5] Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death?. *BJOG* 2000; 107: 196-208
- [6] Heilmann L, Rath W. Schwangerschaftshochdruck, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 2002: 49-50
- [7] Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 277-282
- [8] Wolf G, Wenzel U, Stahl RAK, Hüneke B. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Med Klinik* 2001; 96: 78-86
- [9] Manascha I. Die Geburtshilfe bei den alten Ägyptern. *Arch. Gynaecol.* 1927; 131: 425-461
- [10] Verloren S, Dudenhausen JW, Birchmeier W. Präeklampsie - Eine Multisystemerkrankung in der Schwangerschaft. *Dialyse aktuell* 2008; 12: 300-304
- [11] Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 762-769
- [12] Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalakis S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 635-639

- [13] Heilmann L, Rath W. Schwangerschaftshochdruck, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 2002: 48-49
- [14] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of Reproduction* 2003; 69: 1-7
- [15] Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. 9.Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2006: 422
- [16] Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27: 387-395
- [17] Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek T, Pearce JMF, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 321: 675-677
- [18] Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med*. 2002; 30: 388-394
- [19] Detti L, Akiyama M, Mari G. Doppler blood flow in Obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 587-593
- [20] Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine artery at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-564
- [21] Jerat S, Morrish DW, Davidge ST, Kaufman S. Effect of Adrenomedullin on Placental Arteries in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension* 2001; 37: 227-231
- [22] Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-653
- [23] North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378-386
- [24] Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871-879
- [25] Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynaecol Obstet* 2003; 268: 158-161

- [26] Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441-449
- [27] Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490-494
- [28] Vaino M, Kujansuu E, Koivisto AM, Maenpaa J. Bilateral notching of uterine arteries at 12-14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1062-1067
- [29] El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 137-145
- [30] Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben. 2. Auflage.* Springer Medizin Verlag: Heidelberg, 2003: 138
- [31] Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben. 2. Auflage.* Springer Medizin Verlag: Heidelberg, 2003: 154 ff.
- [32] Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden mit SPSS. 11. Auflage.* Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 2006: 425 ff.
- [33] Lees C. Uterine artery Doppler: time to establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 607-609
- [34] Ghi T, Youssef A, Piva M, Contro E, Segata M, Guasina F, Gabrielli S, Rizzo N, Pelusi G, Pilu G. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 36.e1-5
- [35] 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; 27: 78-86
- [36] Campbell S, Pearce MF, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of utero-placental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649- 653
- [37] Davies JA, Gallivan S, Spencer JA. Randomized controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992; 340: 1299-1303

- [38] Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of Pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 310-313
- [39] Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Dietrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 27: 46-52
- [40] Rampello S, Frigerio L, Ricci E, Rota E, Lucianetti M, Parazzini F. Transabdominal uterine arteries Doppler at 12-14th and 20-24th week of gestation and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2009; 147: 135-138
- [41] Cohen SB, Dulitzky M, Lipitz S, Mashiach S, Schiff E. New birth weight nomogramms for twin gestation on the basis of accurate gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1101-1104
- [42] Schmidt W, Kurjak A. Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2001: 141
- [43] Benedetto C, Valensise H, Marozio L. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1005-1011
- [44] 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; 38(11): 1275-85
- [45] Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182-188
- [46] Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-579
- [47] Schmidt W, Kurjak A. Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2001: 131
- [48] Pijnenborg R. The placental bed. *Hypertens pregnancy* 1996; 15: 7-23
- [49] Drews U. Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2001: 141
- [50] Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyssen L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 648-655

- [51] Goldmann-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187: 233-238
- [52] Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 695-705
- [53] McLeod L. How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *CMAJ* 2008; 178: 727-729
- [54] Boukerrou M, Bresson S, Collinet P, Delelis A, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Dufour P, Subtil D. Factors associated with uterine artery Doppler anomalies in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 178-189
- [55] Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 163-170
- [56] Lorenz RJ. *Grundbegriffe der Biometrie*. Fischer Verlag: Stuttgart, 1996
- [57] Pongrojpraw D, Chanthasenont A, Nanthakomon T. Second trimester uterine artery Doppler screening in prediction of adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Med Assoc Thai* 2010; 7:127-30
- [58] Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4): 815-22
- [59] Bhattacharyya SK, Kundu S, Kabiraj SP. Prediction of preeclampsia by midtrimester uterine artery Doppler velocimetry in high-risk and low-risk women. *J Obstet Gynaecol India* 2010; 62(3): 297-300
- [60] Jamal A, Abbasalizadeh F, Vafaei H, Marsoosi V, Eslamian L. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy. *Med Ultrason* 2013; 15(2): 95-100
- [61] Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramirez J, Ohkuchi A, Deurloo KL, Macleod M, Diab AE, Wolf H, Van Der Post JA, Mol BW, Pajkrt E. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Feb 15. Doi:10.1002/uog.12435.
- [62] Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides KH. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2): 170-3

- [63] Aardema MW, De Wolf BT, Saro MC, Oosterhof H, Fidler V, Aarnoudse JG. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(7): 630-4

7. Webseitenverzeichnis

- [64] Schneider H, Raio L, Knöfler M. Präimplantation, Implantation und Plazentation: Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf
<http://www.springerlink.com/content/978-3-642-12973-5/#section=938938&page=1&locus=0>, 2012; 8, 10
- [65] http://de.wikipedia.org/wiki/Receiver_Operating_Characteristic, 2012
- [66] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018_S1_Diagnostik_und_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_05-2008_12-2011.pdf, 2010; 1, 2
- [67] <http://www.tu-chemnitz.de/hsw/psychologie/professuren/method/homepages/ts/methodenlehre/LogReg.pdf>, 2010
- [68] http://www.soz.psy.unibe.ch/unibe/philhuman/psy/soz/content/e6886/e9593/e9635/e9642/Hupfeld1999_ger.pdf, 1999; 10, 11

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hürrem Ziir, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Notchindex und systolischer Anstiegswinkel als prädiktive Parameter für die Entstehung von Präeklampsie und IUGR] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

~~[Name des Doktoranden/der Doktorandin] hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:~~

~~Publikation 1: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr]
Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):~~

~~Publikation 2: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr]
Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):~~

~~Publikation 3: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr]
Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):~~

~~Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin~~

~~Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin~~