

Aus der Klinik für Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse von pränatalen Dopplerparametern und  
des Oxford-CTGs bei Feten mit Intrauteriner  
Wachstumsrestriktion hinsichtlich der postnatalen Mortalität und  
der neurologischen Entwicklung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Lehmann

aus Bad Saarow-Pieskow

Datum der Promotion: 26.02.2016

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	5
II.	Tabellenverzeichnis	7
III.	Abbildungsverzeichnis	8
IV.	Zusammenfassung	9
V.	Abstract	11
1	Einleitung	12
2	Intrauterine Wachstumsrestriktion	
2.1	Charakterisierung und Ursachen	14
2.2	Prognose	
2.2.1	Perinatales Outcome	15
2.2.2	Neurologische Entwicklung	17
2.2.3	Langzeitmorbidity	18
2.3	Plazentapathologie und hämodynamische Veränderungen	18
2.4	Diagnose und Überwachung	
2.4.1	Biometrie	20
2.4.2	Dopplersonographie	20
2.4.3	Computergestützte Kardiotokographie	22
2.5	Zielstellung und Arbeitshypothesen	23
3	Methodik	
3.1	Studienkonzept und Einschlusskriterien	25
3.2	Ausschlusskriterien	26
3.3	Prä- und Peripartale Daten	26
3.4	Dopplersonographie	
3.4.1	Prinzip und Indizes	27
3.4.2	Arteria umbilicalis	28
3.4.3	Arteria cerebri media	28
3.4.4	Ductus venosus	29
3.5	Oxford-CTG	29

3.6	Entbindungszeitpunkt	29
3.7	Peri- und Neonatale Parameter	
3.7.1	Allgemeine Parameter und Morbidität	30
3.7.2	Mortalität	30
3.8	Entwicklungsneurologische Testverfahren	30
3.8.1	Griffiths Entwicklungsskalen	31
3.8.2	Bayley Scale of Infant Development II	32
3.9	Lost to follow up	33
3.10	Statistische Auswertung	34
4	Ergebnisse	
4.1	Allgemeine Merkmale der Patientinnen und Neugeborenen	35
4.2	Dopplerparameter und STV der IUGR-Kohorte	37
4.3	Morbidität der IUGR-Kohorte	38
4.4	Mortalität	
4.4.1	Todeszeitpunkt und Todesursachen	39
4.4.2	Einflussfaktoren auf die Mortalität	41
4.5	Neurologische Entwicklung der IUGR-Kohorte	
4.5.1	Testergebnisse und Korrelation der Testverfahren	46
4.5.2	Einflussfaktoren auf die Neurologische Entwicklung und Mortalität	47
4.6	Lost to follow up der IUGR-Kohorte	55
5	Diskussion	
5.1	Merkmale der Studie und des Patientenkollektivs	56
5.2	Morbidität der IUGR-Kohorte	57
5.3	Mortalität der IUGR-Kohorte	
5.3.1	Häufigkeit und Todeszeitpunkt	58
5.3.2	Einflussfaktoren auf die Mortalität	59
5.4	Neurologische Entwicklung der IUGR-Kohorte	
5.4.1	Inzidenz der neurologischen Entwicklungsverzögerung	64
5.4.2	Einflussfaktoren auf die Neurologische Entwicklung und Mortalität	66

6	Schlussfolgerung	70
7	Literaturverzeichnis	72
	Eidesstattliche Versicherung	81
	Anteilerklärung an etwaigen Publikationen	82
	Lebenslauf	84
	Publikationsliste	86
	Danksagung	87

## I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACM	Arteria cerebri media
AGA	Appropriate for Gestational Age
ARED-Flow	Absent or Reverse Endiastolic Flow
AU	Abdomenumfang
BSID	Bayley Scale of Infant Development
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CTG	Kardiotokographie
C/U-Ratio	Cerebroplazentare Ratio
DV	Ductus venosus
EDF	Enddiastolischer Fluss
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EQ	Entwicklungsquotient
FL	Femurlänge
GRIT	Growth Restriction Intervention Trail
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVH	Intravenikuläre Hämorrhagie
KU	Kopfumfang
MDI	Mental Development Index
Na-pH	Nabelarterien-pH
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
ns	nicht signifikant
Nv-pH	Nabelvenen-pH
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PI	Pulsatility Index
PVL	Periventriculäre Leukomalazie
RI	Resistance Index
ROP	Retinopathia praematurorum

SD	Standardabweichung, englisch: standard deviation
SGA	Small for Gestational Age
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STV	Short-term variation
SSW	Schwangerschaftswoche
TCD	Transcerebellärer Diameter
TRUFFLE	Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe
UA	Arteria umbilicalis
V.	Vena
vgl.	vergleiche
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Indexbereiche von Griffiths Entwicklungsskalen und Bayley Scale of Infant Development II	33
Tabelle 2	Allgemeine Merkmale der Neugeborenen	36
Tabelle 3	Pränatale Doppler- und CTG-Parameter der Outcomegruppen	38
Tabelle 4	Morbiditäten der IUGR-Kohorte	39
Tabelle 5	Todesurachen der IUGR-Kohorte	41
Tabelle 6	Perinatale Merkmale in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte	42
Tabelle 7	Antenatale Doppler- und CTG-Parameter in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte	43
Tabelle 8	Perinatale Merkmale in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte	47
Tabelle 9	Antenatale Doppler- und CTG-Parameter in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte	52
Tabelle 10	Lost to follow up der IUGR-Kohorte	55



### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Größen und Indizes zur Analyse von Fluss-Spektren	27
Abbildung 2	Postnataler Todeszeitpunkt der IUGR-Kohorte	40
Abbildung 3	Pulsatility Index (PI) des Ductus venosus (DV) in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte	44
Abbildung 4	Short-term variation (STV) in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte	45
Abbildung 5	Korrelation zwischen Bayley Scale of Infant Development (BSID) II und Griffiths Entwicklungsskalen	46
Abbildung 6	Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Gestationsalter innerhalb der IUGR-Kohorte	48
Abbildung 7	Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Geburtsgewicht innerhalb der IUGR-Kohorte	49
Abbildung 8	Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Kopfumfang innerhalb der IUGR-Kohorte	50
Abbildung 9	Pulsatility Index (PI) der Arteria cerebri media (ACM) in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte	53
Abbildung 10	Short-term variation (STV) in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte	54

## IV. Zusammenfassung

Zielstellung: Untersucht wurde die Beziehung zwischen antenatal erhobenen Dopplerparametern der A. umbilicalis (UA), der A. cerebri media (ACM) und des Ductus venosus (DV) sowie der Kurzzeitvariation (englisch: Short-term variation, STV) im Oxford-Kardiotokogramm (-CTG) bei Feten mit einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion (englisch: Intrauterine Growth Restriction, IUGR) und der postnatalen Mortalität sowie der neurologischen Entwicklung der Kinder nach ein und zwei Jahren.

Methoden: Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie von 176 lebend geborenen Einlingen mit einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile und einem Pulsatilitätsindex (PI) der UA > der 95. Perzentile, die zwischen 24-34 Schwangerschaftswochen (SSW) in einem Zeitraum von 2000 - 2010 an der Charité zu Berlin entbunden wurden. Pränatal erhobene Dopplerwerte der UA, ACM und des DV sowie die STV im Oxford-CTG wurden im Zusammenhang mit der neonatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung nach ein und zwei Jahren untersucht. Als neurologische Testverfahren wurden die Griffiths Entwicklungsskalen nach einem Jahr und die Bayley Scale of Infant Development (BSID) II nach zwei Jahren korrigierten Alters genutzt. Ein Testergebnis von  $\leq 2$  Standardabweichungen (englisch: standard deviation, SD) wurde dabei als pathologisch angesehen.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Geburtsgewicht der IUGR-Kohorte lag bei  $827\text{g} \pm 301$  bei einem mittleren Gestationsalter bei Geburt von  $29 \pm 3$  SSW. 21 Kinder (11,9 %) verstarben im Untersuchungszeitraum von zwei Jahren postpartum. Acht Kinder (8,6 %) zeigten nach einem Jahr und zwölf Kinder (14,3 %) nach zwei Jahren eine stark unterdurchschnittliche neurologische Leistung ( $\leq 2$  SD). Die verstorbenen und neurologisch auffälligen Kinder zeigten ein signifikant geringeres Geburtsgewicht, niedrigeres Gestationsalter sowie einen geringeren Kopfumfang im Vergleich zu den überlebenden und normal entwickelten Kindern. Weiterhin waren ein Absent or Reverse Enddiastolic (ARED) -Flow der UA ebenso wie eine niedrige STV signifikant mit der postnatalen Mortalität und stark unterdurchschnittlichen kognitiven Testergebnissen assoziiert. Pathologische Flussmuster im Bereich des Ductus venosus erhöhten die Wahrscheinlichkeit für ein Versterben der Kinder innerhalb von 2 Jahren nach ihrer Geburt. Ebenso konnte ein niedriger PI der ACM ( $< 2$  SD) als Risikofaktor für eine verzögerte neurologische Entwicklung und für die postnatale Mortalität identifiziert

werden. In einer bivariaten Regressionsanalyse waren ausschließlich das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und der Kopfumfang als signifikante Prädiktoren einer erhöhten postnatalen Mortalität und verzögerten neurologischen Entwicklung feststellbar. Die Mortalität der SGA-Neonaten lag mit 20 % deutlich über der der IUGR-Neonaten mit 11,9 %. Physiologische Dopplerindizes der UA waren in unserem Studienkollektiv somit nicht mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko assoziiert.

Schlussfolgerung: Pränatal erhobene fetale Dopplerparameter und die STV können helfen, IUGR-Feten mit einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Dekompensation zu identifizieren. Dabei waren sie in unserem Studienkollektiv keine unabhängigen Variablen zur Vorhersage der postnatalen Mortalität und der kindlichen neurologischen Entwicklung.

## V. Abstract

Objective: We evaluated the relationship between doppler findings of the umbilical artery (UA), the middle cerebral artery (MCA) and the Ductus venosus (DV) as well as the Short-term variation (STV) of the Oxford-cardiotocography (-CTG) of fetuses with a Intrauterine Growth Restriction (IUGR) and the postnatal mortality together with the neurodevelopment of the children after one and two years of age.

Methods: This was a retrospective cohort-study of 176 live born singeltons characterised by a birthweight < 10. percentile and a PI-UA > 95. percentile, born between 24-34 weeks of gestation in the years 2000 till 2010 at the Charité Berlin. The doppler findings of the UA, MCA and DV as well as the STV were evaluated in the context of their relationship to postnatal mortality and the neurological outcome after one and two years of corrected age. Therefore we used Griffith score after one year and Baley Scale of Infant Development II after two years of corrected age. Neurodevelopmental delay were defined by a test score  $\leq$  standard deviations (SD).

Results: The mean birth weight of the IUGR-infants was  $827\text{g} \pm 301$  with a mean age of gestation at birth of  $29 \pm 3$  weeks of gestation. 21 infants (11,9 %) died postnatally in the time interval of two years. Eight infants (8,6 %) showed neurodevelopmental delay after one year of corrected age and twelve infants (14,3 %) after two years of corrected age. Deceased and neurological delayed infants showed significantly lower birth weights, lower gestational age at birth and a decreased head circumference in comparison to the living and normally developed infants. Furthermore ARED-Flow of the UA and a low STV were associated with postnatal death and neurodevelopmental delay. Pathological flow of the DV predicted postnatal mortality and a low PI of the ACM ( $< 2$  SD) were associated with postnatal death and pathological test scores in neurological examination. In bivariate logistic regression analysis gestational age, birth weight and head circumference were the only significant predictors of postnatal mortality and neurodevelopmental delay. SGA-infants surprisingly showed higher mortality (20 %) than IUGR-infants (11,9 %). Consequently normal UA-indices could not predict low risk of mortality.

Conclusion: Prenatal fetal doppler assessment and computerised cardiotocography could be beneficially to identify IUGR-fetuses at risk for intrauterine demise. In our study population these parameters were not independent of gestational age, birth weight and head circumference to predict postnatal mortality and neurodevelopmental delay.

# 1 Einleitung

Bis zu 12 % der Einlingsschwangerschaften sind durch ein unzureichendes fetales Wachstum gekennzeichnet, wobei es sich in der Mehrzahl der Fälle um gesunde, konstitutionell zu leichte, Feten handelt [1]. Diese müssen abgegrenzt werden von jenen, die aufgrund eines reduzierten intrauterinen Sauerstoff- und Nährstoffangebotes ihr genetisches Wachstumspotential nicht ausschöpfen können [2]. Kommt es durch eine Plazentainsuffizienz zur Intrauterinen Wachstumsrestriktion (englisch: Intrauterine Growth Restriction, IUGR), ist dies mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität assoziiert [3, 4]. Die Aufgaben der Geburtsmedizin sind daher die Identifikation dieser „Risikoschwangerschaften“, ein optimiertes pränatales Management und die zeitgerechte Entbindung bei fetalem Distress.

Die Wahl des Geburtszeitpunktes im Rahmen der IUGR stellt die Geburtsmedizin jedoch nach wie vor vor eine Herausforderung. Es gilt, den möglichen Nutzen einer verlängerten intrauterinen Reifung, verbunden mit dem Risiko zunehmender Malnutrition und der Gefahr der intrauterinen Hypoxie, gegen die provozierte Frühgeburtlichkeit abzuwägen. Die zentrale Hypothese, dass die intrauterine Azidose im Rahmen einer schweren Plazentainsuffizienz zu einer verzögerten neurologischen Entwicklung führt, bot Anlass zur Durchführung randomisierter Studien zur neurologischen Entwicklung betroffener Feten unter besonderer Berücksichtigung des Entbindungszeitpunktes [5]. Die GRIT-Studie (Growth Restriction Intervention Trial) stellte zu diesem Zweck die unmittelbare Entbindung (innerhalb von 24 Stunden) der verzögerten Entbindung gegenüber. Den Entschluss zur Entbindung trafen dabei erfahrene Geburtsmediziner. Durch vergleichbare Zahlen an Totgeburten auf der Seite der abwartenden Gruppe und neonatalen Todesfällen auf der Seite der früher entwickelten Gruppe, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität. Wegen der ebenso vergleichbaren Rate an kognitiven Beeinträchtigungen nach zwei bzw. sechs Jahren, kamen die Autoren Walker et al. zu dem Schluss, dass bezüglich der Entbindung ein Abwarten bis zu vier Tagen bei Unsicherheit vertretbar ist. Als einziger Prädiktor einer beeinträchtigten geistigen Entwicklung konnte ein niedriges Gestationsalter identifiziert werden [6].

Die Dopplersonographie fetaler Gefäße ebenso wie die kardiotokegraphische Überwachung können Aufschluss über den Grad der kardiovaskulären

Beeinträchtigungen mangelversorgter Feten geben [7-9]. Aus der messbaren Blutumverteilung im Rahmen der fetalen gefäßreaktiven Adaptation, wie sie unter zunehmenden hypoxischen und malnutritiven Zuständen entstehen kann, können Rückschlüsse über eine sichere Prolongation der Schwangerschaft gezogen werden [10, 11]. Erschöpft sich die Kompensationsbereitschaft durch Organdysfunktionen auf fetaler Seite, kommt es zu charakteristischen Veränderungen dieser Messwerte [12, 13]. Gegenstand vergangener und aktueller Studien ist die Identifikation dieser Risikofaktoren in Form von fetalen Dopplerflussuntersuchungen und Kardiotokographie (CTG)-Parametern sowie die Charakterisierung ihres prädiktiven Potentials auf die Kurz- und Langzeitmorbidity und perinatale Mortalität, allein oder in Kombination. Zur Reduktion der untersucherabhängigen CTG-Interpretation hat sich in den vergangenen Jahren die computergestützte kardiotokographische Analyse mithilfe des Oxford-CTGs etabliert. Sie bietet neben der konventionellen CTG-Bewertung auch eine Aussage über nicht visuelle, errechnete Parameter des fetalen Herzfrequenzmusters an. Dazu gehört unter anderem die Kurzzeitvariation (englisch: Short-term variation, STV) in Millisekunden (ms) [14]. Entscheidungsgrundlage über den Entbindungszeitpunkt sollen so, im Gegensatz zur GRIT-Studie, idealerweise konkrete, pränatal sicher messbare Parameter bilden.

## **2 Intrauterine Wachstumsrestriktion**

### **2.1 Charakterisierung und Ursachen**

Eine Intrauterine Wachstumsrestriktion liegt vor, wenn das geschätzte fetale Gewicht unter der 10. Perzentile der altersentsprechenden Norm liegt [15]. Manche Autoren bevorzugen ebenso die Definition über einen reduzierten Abdomenumfang kleiner der 10. oder der 5. Perzentile [16, 17]. Ätiopathogenetisch ist dabei zu beachten, dass ein Teil dieser Feten konstitutionell zu leicht sind, zum Beispiel auf Grund einer genetischen Disposition. Diese wachsen perzentilengerecht unter einem gewissen Cutoff auf einem niedrigen Niveau und werden als Small for Gestational Age (SGA) bezeichnet [18]. Wichtig ist die Identifikation der pathologisch zu leichten Feten, die ihr genetisches Wachstumspotential aus verschiedenen Gründen nicht ausschöpfen können. Ihr Anteil, gemessen an allen SGA-Feten, liegt bei 30-50 % [19]. Die häufigste Ursache in dieser Subgruppe ist die IUGR durch eine Plazentainsuffizienz, meist auch in Verbindung mit einer Präeklampsie der Mutter [20].

Neben der schwangerschaftsinduzierten oder chronischen Hypertension der Mutter gehen auch maternale Erkrankungen mit eingeschränkter Mikrozirkulation mit einer erhöhten Inzidenz an untergewichtigen Feten einher [21, 22]. Zu diesen zählen unter anderem chronische Anämien, ein Diabetes mellitus, angeborene oder erworbene Thrombophilien, renale Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen wie ein Systemischer Lupus Erythematodes [23-27].

Im Rahmen der Diagnose einer IUGR durch Plazentainsuffizienz müssen zudem differenzialdiagnostisch chromosomale Abberationen, allen voran die kindlichen Trisomien, sowie intrauterine Infektionen, zum Beispiel durch den Cytomegalievirus, ausgeschlossen werden [28, 29]. Besteht bei einem wachstumsrestringierten Fetus sonographisch der Verdacht auf fetale Anomalien erfolgen daher eine Karyotypisierung und ein Infektionsscreening.

## 2.2 Prognose

### 2.2.1 Perinatales Outcome

Die IUGR durch Plazentainsuffizienz ist durch das Zusammenwirken von intrauteriner Hypoxämie bzw. Azidämie, kombiniert mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit, sowie den peri- und neonatalen Komplikationen mit einer hohen perinatalen Mortalität und Morbidität assoziiert.

Die aktuellen Ergebnisse der prospektiv, randomisierten TRUFFLE (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) - Interventionsstudie mit 503 IUGR-Feten zeigten eine perinatale Sterblichkeit von 8 % auf, wobei 5,5 % auf die neonatale und 2,4 % auf die intrauterine Mortalität entfielen [16]. Die Mortalität im Rahmen der Plazentainsuffizienz sinkt mit zunehmendem Gestationsalter und steigendem Geburtsgewicht [16, 30]. Liegt das Geburtsgewicht jedoch unter der dritten Perzentile in Verbindung mit pathologischen Dopplerindizes der A. umbilicalis (UA), scheint das Risiko der Neonaten, schwere Morbiditäten zu erleiden oder zu versterben, hingegen am höchsten [31]. In gleicher Weise bedeutet die schwere Plazentainsuffizienz, ausgedrückt durch einen fehlenden oder rückwärts gerichteten enddiastolischen Fluss (englisch: Absent or Reverse Endiastolic Flow, ARED-Flow) der A. umbilicalis, ein zusätzliches Risiko für schwere peripartale Komplikationen [30]. Erreicht das intrauterine Sauerstoff- und Nährstoffangebot einen kritisch niedrigen Punkt, kommt es zu hämodynamisch relevanten Organdysfunktionen, was klinisch durch hochpathologische Flussmuster im Ductus venosus (DV) messbar ist. Zu diesem Zeitpunkt steigt die perinatale Sterblichkeitsrate signifikant an [8, 32]. Die Veränderungen des venösen Blutflusses scheinen zudem in enger Beziehung zu Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität des Fetus zu stehen [33]. Eine Abnahme der STV, wie sie bei der akuten fetalen Dekompensation kurz vor der Entbindung entsteht, ist dabei mit einem sehr schlechten perinatalen Outcome gekoppelt. Liegt die STV unter 2,6 ms, ist sie in 10,3 % mit einer metabolischen Azidose und in 24,1 % mit einem Intrauterinen Fruchttod (IUFT) assoziiert [34, 35].

Lebendgeborene Einlinge mit einem Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile, die intrauterin einer fetoplazentaren Durchblutungsstörung unterlagen, zeigen in 24- 33 % schwere Komplikationen in der Neonatalperiode [16, 30, 36]. Zu ihnen zählen typische Komplikationen Frühgeborener wie die vasoproliferative Netzhauterkrankung



Retinopathia praematurorum (ROP), ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) und die Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), ebenso die prognostisch bedeutsame Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) und die Nekrotisierende Enterocolitis (NEC) [37].

Bei der BPD handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung, die durch das intrauterin reduzierte Sauerstoff- und Nährstoffangebot sowie die Unreife der fetalen Lunge bedingt ist und durch postnatale Noxen ausgelöst wird [38]. Tiermodelle wachstumsrestringierter Feten zeigten ein verringertes Lungenvolumen bei reduziertem Lungenparenchym und einer verminderten Zahl an Lungengefäßen, die strukturelle Veränderungen aufwiesen. Bei einer verminderten Zahl an Alveolarzellen Typ II kommt es zudem zu einem Surfactant Mangel [39-41].

Die Entstehung von höhergradigen intraventrikulären Hämorrhagien des Neugeborenen ist mit einem geringen Geburtsgewicht und niedrigen Gestationsalter, mechanischer Beatmungstherapie sowie systemischer Hypotension und Hyperkapnie in Verbindung mit Schwankungen des zerebralen Blutflusses assoziiert [42, 43]. Sie werden in ihren Schweregraden nach Papile eingeteilt:

- Grad I        subependymale Blutung
- Grad II        intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation
- Grad III        intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation
- Grad IV        intraventrikuläre mit parenchymaler Blutung    [44]

Im Gegensatz zu den Hirnblutungen Grad I und II zeigen höhergradige Blutungen (Grad III, IV) eine unabhängige Assoziation zur neonatalen Mortalität, Zerebralparaese und zur neurologischen Entwicklungsverzögerung [45, 46].

Mit einer Mortalität von 28 % gehört die Necrotisierende Enterocolitis zu den gefürchtetsten Komplikationen der Neonatalperiode Frühgeborener [47]. Neben der kindlichen Unreife stellen unter anderem fetaler Distress, mesenteriale Hypoperfusion, Sepsis und enterale Ernährung bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung dar [48].

## 2.2.2 Neurologische Entwicklung

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile zeigen ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte neurologische Entwicklung nach zwei Jahren [49]. Sie weisen signifikant schlechtere Ergebnisse im Rahmen kognitiver und motorischer Testungen im Vergleich zu altersgerecht entwickelten Frühgeborenen auf [50]. Magnetresonanztomographische Studien von frühgeborenen IUGR-Kindern zeigten neben einem signifikant niedrigeren intrakraniellen zerebralen Volumen auch eine, im Vergleich zu Appropriate for Gestational Age (AGA) - Kontrollen, regional spezifische Reduktion der grauen Substanz ein Jahr nach Geburt. Diese waren mit pathologischen Ergebnissen in neurologischen Entwicklungstests assoziiert [50, 51].

Die Inzidenz einer milden bis schweren geistigen Beeinträchtigung infolge einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion durch eine Plazentainsuffizienz wird zwischen 18-24 % angegeben [30, 52, 53]. Dabei konnte der Einfluss der Schwere der Wachstumsrestriktion, ausgedrückt durch das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und den umbilical-fetalen Blutfluss, vielfach belegt werden. Das schwächste Outcome zeigen vor allem die sehr früh eintretenden, schweren Wachstumsrestriktionen mit deutlich eingeschränktem enddiastolischen Fluss (EDF) der A. umbilicalis [30, 52, 54]. Weiterhin scheint in gleichem Maße ein reduzierter Kopfumfang eine unabhängige Assoziation unter anderem mit kognitiven und motorischen Defiziten, Sprachentwicklungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und schlechteren Schulleistungen zu haben [55, 56]. Nicht zuletzt beeinflussen auch die in der Neonatalperiode entwickelten Morbiditäten, allen voran die höhergradige intraventriculäre Hämorrhagie (> II°), die kognitive Entwicklung betroffener Kinder negativ [52].

Welchen Einfluss pränatal fetal hämodynamische Faktoren auf die Langzeitentwicklung wachstumsrestringierter Kinder haben, wird kontrovers diskutiert. Im Follow up der Kinder der GRIT-Studie waren nach 6-13 Jahren keine Unterschiede hinsichtlich der neurologischen Entwicklung zwischen der früher und der später entbundenen Gruppe nachweisbar [6]. Während die Bedeutung der Dopplersonographie der A. umbilicalis im Rahmen der schweren Plazentainsuffizienz zunehmend klarer wird, ist die Datenlage zu den zerebralen Dopplerindizes bezüglich des Langzeiteinflusses widersprüchlich [52, 57]. Wenige Studien untersuchten bisher die Bedeutung der fetal venösen Durchblutung auf die neurologische Entwicklung der Kinder. Während eine Studiengruppe eine signifikante

Assoziation zwischen pathologisch venösen Dopplerindizes und einer verzögerten geistigen Entwicklung aufzeigten, konnte dies in anderen Studien nicht belegt werden [30, 52, 58].

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der Einfluss des Gestationsalters mit zunehmender Reife der Kinder sinkt und die Bedeutung der kardiovaskulären Faktoren in den Vordergrund rückt [59].

### **2.2.3 Langzeitmorbidity**

Epidemiologische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Geburtsgewicht und dem Risiko für die Entwicklung von chronischer Hypertension, Diabetes mellitus, Apoplex und Tod durch koronare Herzerkrankungen im Erwachsenenalter auf [60].

## **2.3 Plazentapathologie und hämodynamische Veränderungen**

Grundlage für ein normales fetales Wachstum in utero ist die Adaptation des maternalen Blutflusses durch die Plazenta zum Fetus, um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten.

Unter physiologischen Bedingungen kommt es während der Plazentaentwicklung zur extravillösen interstitiellen Trophoblasteninvasion in die Dezidua und in das innere Drittel des Myometriums sowie zur endovaskulären Invasion in die maternalen Spiralarterien. Dort ersetzen trophoblastäre Zellen einen Großteil der Endothelzellen. In gleicher Weise ersetzt eine Matrix aus Trophoblastzellen und Fibrin Bereiche der Lamina elastica interna und der glatten Muskelzellen [61-63]. Hohe lokale Konzentrationen an Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI) verhindern dabei eine Fibrinolyse, wodurch großlumige Gefäße mit hohem Blutfluss und geringem Gefäßwiderstand entstehen, die einer verminderten Autoregulation unterliegen [64]. Zum anderen differenzieren Zytotrophoblastzellen zu mehrkernigen Synzytiotrophoblastzellen und bedecken die freien Plazentazotten, wobei sie dem Gas- und Nährstoffaustausch dienen [63].

Die trophoblastäre Invasion erfolgt im Rahmen der Plazentainsuffizienz ungenügend oder ist auf die dezidualen Segmente der Spiralarterien beschränkt [65]. Dies ist assoziiert mit unterschiedlichen Mustern an Gefäßpathologien der Plazenta, die Infarzierung, Gefäßthromben, eine chronische Villitis und hämorrhagische Endovaskulitiden einschließen [66]. Sind ca. 30 % der fetalen plazentaren Gefäße, betroffen beginnt der Widerstand in der A. umbilicalis zu steigen [67]. Bestimmt durch den Gesamtquerschnitt der verbleibenden gesunden plazentaren Gefäße nimmt auch der enddiastolische Fluss der UA ab, wobei es zu einem ARED-Flow kommt, wenn ca. 60-70 % der Plazentagefäße betroffen sind [68, 69].

Kompensatorisch führt der beeinträchtigte Blutfluss über die Vena umbilicalis in Verbindung mit dem reduzierten Angebot an Sauerstoff und Nährstoffen zu einem erhöhten Shuntfluss über den Ductus venosus. Somit wird ein großer Teil des sauerstoffreichen Blutes der V. umbilicalis unter Umgehung der Leber über die Vena cava inferior und das Foramen ovale direkt in das linke Herz geleitet. Liegt unter physiologischen Bedingungen der Shuntfluss zwischen 20 bis 30 %, verdoppelt sich die Flussrate, wenn ARED-Flow der UA vorherrscht [70]. Da die Blutflussgeschwindigkeiten herznah verhältnismäßig hoch sind, kann eine Durchmischung mit dem sauerstoffarmen Blut der V. cava inferior weitestgehend verhindert werden [33, 71].

Parallel wird durch Konstriktion der peripheren fetalen Arterien (hind limp reflex) eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast erwirkt. Gleichzeitig wird der Widerstand in den zerebralen Gefäßen gesenkt (brain sparing), wodurch die linksventrikuläre Nachlast sinkt. Dadurch gelingt eine bevorzugte Perfusion von Herz und Gehirn mit dem sauerstoffreichen Shuntblut [72, 73].

Diese kompensatorische Phase kann so lange aufrechterhalten werden, bis die kardiale Perfusion einen kritisch-niedrigen Punkt unterschreitet. Durch das abnehmende plazentare Sauerstoffangebot bei zunehmender Herzarbeit kommt es zu einer myokardialen Unterversorgung, was konsekutiv zur Herzinsuffizienz mit Klappendysfunktionen führt. Durch die eingeschränkte myokardiale Kontraktilität und Complaine steigen die artrialen Druckverhältnisse, wodurch es zum venösen Rückstau in herznahen Gefäßen und zum Anstieg des zentralen Venendrucks kommt [74-76]. Ist zudem der Verlust der zerebralen Autofunktion, gekennzeichnet durch Normalisierung der Gefäßwiderstände der Zerebralarterien, nachweisbar, steht der Intrauterine Fruchttod bevor [33].

## **2.4 Diagnose und Überwachung**

### **2.4.1 Biometrie**

Aus den sonographischen Messungen von Kopf (KU)- und Abdomenumfang (AU) sowie der Femurlänge (FL) lässt sich mittels der IV. Hadlock-Formel das zu erwartende fetale Gewicht berechnen [77]. Liegt dieses, bezogen auf die Schwangerschaftswoche, unterhalb der 10. Perzentile, handelt es sich um eine Wachstumsrestriktion [78]. Wichtige Voraussetzung zur Verwendung der biometrischen Messung ist dabei die korrekte Angabe des Gestationsalters. Infolge des eingeschränkten Leberwachstums und des abnehmenden subkutanen Fettgewebes kommt es zu einem reduzierten Abdomenumfang, was zunächst zu einer asymmetrischen Wachstumsrestriktion führt [79]. Manche Autoren bevorzugen, bezogen auf die Biometrie, die alleinige Angabe des AU unter der 5. bzw. unter der 10. Perzentile in der Definition einer IUGR. Das Schätzwert und der AU sind dabei in ihrer Vorhersagekraft ähnlich einzuschätzen [80]. Im Gegensatz zum Bauchumfang ist der Transzerebellare Durchmesser (TCD) in einem geringeren Maße betroffen, bietet aber laut Snijders et al. die Möglichkeit zur Einschätzung der Schwere der Wachstumsrestriktion, da er sich dieser gegenüber umgekehrt proportional verhält [81].

### **2.4.2 Dopplersonographie**

Durch die dopplersonographische Flussmessung im Bereich der beiden Arteriae (Aa.) uterinae ist es möglich, Hinweise auf eine gestörte trophoblastäre Invasion bereits am Ende des ersten Trimenons zu erhalten. Widerstandserhöhungen über die 95. Perzentile sowie das Auftreten von bilateralen postsystolischen Notches zwischen 11-14 SSW gehen dabei klinischen Befunden voraus [82]. Insbesondere das Fortbestehen der pathologischen Widerstände und der bilateralen Notches über die 24. SSW hinaus gehen dabei mit einem erhöhten Risiko einher, eine Präeklampsie und/oder eine Plazentainsuffizienz mit eingeschränktem fetalen Wachstum zu entwickeln [83]. Ein Notching der A. uterina entsteht durch Pulswellenreflektion nicht erweiterter Spiralarterien. Die Spezifität dieser Testparameter ist hoch (> 90 %), während die Sensitivität gering ist (ca. 30 %). Der negative prädiktive Wert liegt bei über 90 %, der

positive prädiktive Wert jedoch nur bei circa 40 %. Dies soll durch die Kompensationsbereitschaft auf fetaler Seite begründet sein [84].

Ein erhöhter Widerstand im Bereich der Plazentagefäße, wie er im Verlauf der zunehmenden Plazentainsuffizienz entsteht, wird auf Seiten der fetoplazentaren Durchblutung durch Widerstandserhöhung der A. umbilicalis reflektiert. Sie bietet in Verbindung mit einem unzureichenden fetalen Wachstum die Grundlage der Diagnose einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion [85]. Im Verlauf einer unauffälligen Schwangerschaft vergrößert sich der fetale plazentare Gefäßquerschnitt mit Ausreifung des Zottensystems über die Zeit. Dadurch sinken die Widerstandsindizes der A. umbilicalis ähnlich der Aa. uterinae, während der enddiastolische Fluss kontinuierlich zunimmt [86]. Pathologisch und hinweisend auf eine Plazentainsuffizienz ist die Widerstandserhöhung der UA über die 95. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters [68]. Je mehr Gefäße auf fetoplazentarer Seite betroffen sind, desto höher wird der Widerstand und desto geringer der enddiastolische Blutfluss. Der Flussverlust in der Diastole (enddiastolischer Nullfluss, englisch: Zero-Flow) ebenso wie die enddiastolische Flussumkehr (englisch: Reverse-Flow) der A. umbilicalis stellen dabei die sequentiellen Endstadien dar [11].

Hat sich der Verdacht auf eine pathologische Wachstumsrestriktion aus der Biometrie durch die Dopplersonographie der utero- und fetoplazentaren Durchblutung bestätigt, ist die regelmäßige und adäquate Überwachung des Fetus von großer Bedeutung. Die Kombination der Kardiotokographie mit der Dopplersonographie bildet die Grundlage für die Wahl des Entbindungszeitpunktes aus fetaler Sicht in Abwägung der Risiken durch die plazentare Mangelversorgung gegenüber den neonatalen Komplikationen der drohenden Frühgeburt [87]. Die fetale Zustandsdiagnostik, insbesondere die Überwachung der hämodynamischen Kompensationsmechanismen als Antwort des reduzierten Sauerstoffangebotes, lässt sich dopplersonographisch verfolgen.

Ist der transplazentare Gas- und Nährstoffaustausch mangelhaft, lassen sich die Senkung des Gefäßwiderstandes in den zentralen Körperabschnitten des Fetus, verbunden mit der Widerstandserhöhung in der Kreislaufperipherie, als Zeichen der fetalen Kreislaufzentralisation diagnostisch nachweisen [88]. Dadurch kommt es zur Blutumverteilung hin zu den lebenswichtigen Organen wie Herz und Gehirn des Fetus. Während die Pulsatilitäts- und die Resistance-Indizes der deszendierenden Aorta und

anderer peripherer Arterien steigen, sinkt der PI der A. cerebri media (ACM) unter die 5. Perzentile, die maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax) steigt (fetales brain sparing). Konsekutiv sinkt die cerebroplazentare Dopplerratio (C/U-Ratio) im Rahmen der fetalen Zentralisation [89]. Diagnostisch hilfreich hierbei ist, dass diese Ratio bereits verändert sein kann, bevor sich die Indizes in der MCA bzw. der UA pathologisch verändern [90]. Erreicht der Fetus die Grenzen eigener Kompensationsfähigkeiten, kann dies diagnostisch durch eine Widerstandzunahme im Bereich der herznahen venösen Gefäße wie dem Ductus venosus evaluiert werden [74, 91]. Dessen physiologisches Flussmuster zeigt einen typischen triphasischen Verlauf, wobei der erste Peak von der Systole und der zweite Peak von der Diastole verursacht werden. Es folgt die A-Welle als Ausdruck der Vorhofkontraktion [92]. Steigt der Druck in den Vorhöfen durch eine eingeschränkte myokardiale Kontraktilität im Verlaufe der hämodynamischen Veränderungen, kann man als frühe Veränderungen des DV eine Erhöhung des PI über die 95. Perzentile nachweisen. Bei weiter fortschreitender Verschlechterung zeigt sich im Bereich der A-Wellen die Abnahme diastolischer Frequenzen bis hin zum Null- bzw. Rückfluss [93, 94]. Bei schwerster kardialer Beeinträchtigung sind zudem arterielle Pulsationen, fortgeleitet bis in die Umbilicalvene, messbar, die mit akutem fetalen Distress assoziiert sind [95].

### **2.4.3 Computergestützte Kardiotokographie**

Das antenatal am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Überwachung des fetalen Wohlbefindens sowohl in Hoch- als auch in Niedrig-Risikogruppen ist die Kardiotokographie. Allerdings zeigt die Anwendung des konventionellen CTGs keinen signifikanten Vorteil zur Senkung der perinatalen Mortalität, was an der Vielzahl falsch-positiver Befunde sowie an der hohen Inter- und Intraobserver Variabilität liegen kann [96, 97]. Um das Problem der untersucherabhängigen Interpretation des konventionellen CTGs zu umgehen, entwickelten und veröffentlichten Dawes et al. unter der Verwendung von 8000 antepartalen Referenzkurven ein Computerprogramm zur Interpretation fetaler Herzfrequenzmuster [98]. Ausschließlich antepartal einsetzbar, realisiert das computergestützte CTG in kurzer Zeit eine standardisierte Interpretation des fetalen Zustandes. Die erhobenen Parameter können dabei in lang-, mittel- und kurzfristige

Herzfrequenzmuster eingeteilt werden. Langfristige Muster beschreiben die Basalfrequenz, mittelfristige umfassen Akzelerationen und Dezelerationen.

Zu den kurzfristigen fetalen Herzfrequenzmustern zählt die diagnostisch bedeutsame STV, ausgedrückt in ms. Sie beschreibt Mikrofluktuationen der Herzfrequenz und wird folgendermaßen ermittelt: Eine Minute wird in sechzehn Abschnitte unterteilt, wobei jeder Abschnitt folglich 3,75 Sekunden lang ist. Zunächst jeden Abschnitt einzeln betrachtend, werden die Zeitintervalle zwischen zwei Herzschlägen berechnet und für einen Abschnitt als durchschnittliches Pulsintervall ausgedrückt. Die Änderung dieser durchschnittlichen Pulsintervalle von Abschnitt zu Abschnitt ergibt die Kurzzeitvariation in ms [98]. Normalerweise steigt die STV im Verlauf des 2. und 3. Trimesters kontinuierlich an. Eine chronische intrauterine Hypoxie hingegen führt zum Abfall der fetalen Herzfrequenzvariabilität [99]. Dawes et al. konnten zeigen, dass eine niedrige STV ( $\leq 2,6$  ms) mit einer fetalen Azidose und einem erhöhten IUFT-Risiko assoziiert ist [35]. Die Bedeutung der STV für das perinatale Outcome konnte in den vergangenen Jahren vielfach belegt werden [100, 101].

Vorteile der computergestützten Messungen sind neben der Genauigkeit und Objektivität, dass Ergebnisse quantitativ ausgedrückt werden. Weiterhin lassen sich Trends über vier Wochen darstellen. Aufzeichnungsfehler können im Allgemeinen um 42 % gesenkt werden, wobei das Programm zudem auf einen erhöhten Signalverlust hinweist ( $> 20$  %) [102].

## **2.5 Zielstellung und Arbeitshypothesen**

Es existiert eine international umfassende, vielfältige aber vor allem heterogene Studienlage um die Frage des richtigen Geburtszeitpunktes im Rahmen einer IUGR. Während der Gebrauch der Dopplersonographie in Kombination mit der fetalen Herzfrequenzanalyse die Grundpfeiler der Entscheidungen im klinischen Alltag darstellen, bleibt das prädiktive Potential der einzelnen Parameter auf das Kurz- und Langzeitoutcome sowie ihr gezielter Einsatz im pränatalen Management weiter umstritten. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wird zudem durch uneinheitliche Studienkollektive, Ausgangs- sowie Endpunkte erschwert.



Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse pränatal erhobener Doppler- und STV-Werte bezüglich ihres Einflusses auf die kindliche Mortalität und die neurologische Entwicklung nach ein und zwei Jahren. Dabei wurden erstmals alle fetalen Parameter, die in Europa traditionell die Grundlage für die Entscheidung zur Entbindung bilden, an einer Studienpopulation analysiert.

Wir gingen von folgenden Arbeitshypothesen aus:

1. Die Schwere der fetoplazentaren Insuffizienz (A. umbilicalis) und die fetale Kompensation (A. cerebri media) sowie Dekompensation (Ductus venosus bzw. STV im Oxford-CTG) korrelieren mit der kindlichen Mortalität und neurologischen Entwicklung nach ein und zwei Jahren.
2. Das Gestationsalter bei Geburt, das Geburtsgewicht und der Kopfumfang haben einen signifikanten Einfluss auf die postnatale Mortalität und die neurologische Entwicklung betroffener Kinder.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studienkonzept und Einschlusskriterien**

Die retrospektive Datenanalyse wurde an den Geburtskliniken der Campi Virchow und Mitte der Universitätsklinik Charité Berlin durchgeführt. Eingeschlossen wurden dabei alle lebendgeborenen Einlinge mit einem auf das Gestationsalter bezogenen Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile, die zwischen 24+0 und 34+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden. Die Beobachtung umfasste den Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2010.

Der erste Abschnitt der Datenerhebung widmete sich der systematischen Durchsicht der mütterlichen Patientenakten. Dies erlaubte die Erhebung maternaler, prä- und perinataler Daten aus den Arztbriefen, Geburtenprotokollen, erfassten Doppleruntersuchungen und Oxford-CTGs. Zur Berechnung zogen wir die letzte dopplersonographische und CTG-Untersuchungen vor der Geburt heran.

Die dopplersonographische Untersuchung der A. umbilicalis ermöglichte dabei die Einteilung in eine SGA-Kohorte mit unauffälligen Widerständen und physiologischen enddiastolischen Flussmustern sowie in eine IUGR-Kohorte mit pathologischen Dopplerindizes. Als IUGR-Feten wurden dabei alle Feten mit einem Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile betrachtet, die bei stationärer Aufnahme oder in der letzten Untersuchung vor ihrer Entbindung einen UA-PI oberhalb der 95. Perzentile und/oder ARED-Flow der UA aufwiesen.

Im zweiten Abschnitt der klinischen Datenerhebung standen die Erfassung der neonatalen Daten nach der Geburt und im stationären Verlauf sowie die Auswertung neurologischer Entwicklungsuntersuchungen nach ein und zwei Jahren im Mittelpunkt. Dafür wurden die Akten aus dem Sozialpädiatrischen Zentrum und die Exeldatenbank (Microsoft Office für Windows, 2010) der neonatologischen Klinik des Campus Charité Virchow genutzt.

Im Anschluss konnten die Zusammenhänge und Einflussfaktoren von Seiten der prä- und perinatalen Daten auf das fetale Überleben und die kindliche neurologische Entwicklung nach ein bzw. zwei Jahren geprüft werden.

Die Charakterisierung des postnatalen Outcomes wurde dabei durch Bildung von zwei Gruppen erreicht:

- Tod gesamt im Untersuchungszeitraum von zwei Jahren
- Tod gesamt und verzögerte neurologische Entwicklung nach ein und/oder zwei Jahren (Bayley Scale Index II und/oder Entwicklungsquotient (EQ) der Griffiths Entwicklungsskalen  $\leq 2$  Standardabweichungen, englisch: standard deviation, SD)

Die retrospektive Analyse umfasste nach Anwendung der Ausschlusskriterien ein Gesamtkollektiv von 226 Fällen. Der Ethikantrag (Kennziffer EA2/062/14) wurde durch die Ethikkommission der Charité bewilligt.

### **3.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Merkmale führten zum Ausschluss aus dem berücksichtigten Patientenkollektiv:

- Mehrlingsschwangerschaften
- Feten mit chromosomalen Aberrationen
- Feten mit Fehlbildungen

### **3.3 Prä- und Peripartale Daten**

Anhand der mütterlichen Patientenakten wurden das Gestationsalter (festgelegt durch den ersten Tag der letzten Periode und bestätigt oder korrigiert durch die Bestimmung der Scheitel-Steiß-Länge im Ersttrimesterultraschall [103, 104]), das mütterliche Alter, die Gravidität, die Parität und der Geburtsmodus (spontan, vaginal operativ, primäre Sectio caesarea, sekundäre Sectio caesarea oder Notsectio) bestimmt.

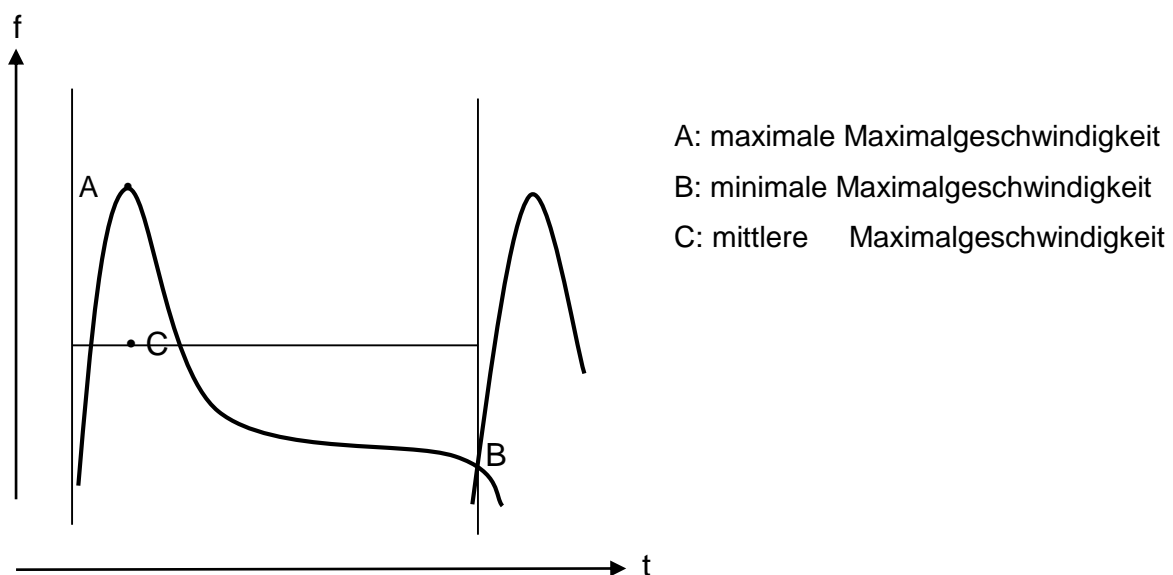
Die Induktion der Lungenreife wurde als fehlend, unvollständig (eine von zwei Gaben) oder vollständig klassifiziert. Als vollständig galt sie dabei, wenn im Abstand von 24 Stunden zweimal zwölf mg Betamethason gegeben wurde, wobei die zweite Gabe mindestens 24 Stunden vor der Geburt stattfinden musste [105].

### 3.4 Dopplersonographie

#### 3.4.1 Prinzip und Indizes

Methode der Wahl zur Beurteilung der utero-, fetoplazentaren und fetalen Hämodynamiken ist die Dopplersonographie.

Die für diese Studie genutzten Größen und Dopplerindizes PI, RI und Vmax, welche aus mehreren uniformen Zyklen einer Hüllkurve des entsprechenden Gefäßes gewonnen werden, sind in Abbildung 1 veranschaulicht.



**Abbildung 1:** Größen und Indizes zur Analyse von Fluss-Spektren, Zeit (t), Flussgeschwindigkeit (f) [106]

#### Indizes

Pulsatility Index (PI):  $(A-B)/C$  (nach Gosling [107])

Resistance Index (RI):  $(A-B)/A$  (nach Pourcelot [108])

Für die Dopplersonographie standen im Campus Mitte ein Phillips IU22 und ein Sonoace und im Campus Virchow ein GE Voluson 730 und ein GE E8 Ultraschall-Gerät zur Verfügung.

### **3.4.2 Arteria umbilicalis**

Zur Beurteilung der fetoplazentaren Hämodynamik diente die Ultraschalluntersuchung der A. umbilicalis. Erfasst wurden PI und RI und es erfolgte die qualitative Beurteilung des enddiastolischen Flusses. Das erlaubte die Einteilung des Kollektivs in eine IUGR-Kohorte, definiert über einen PI oberhalb der 95. Perzentile oder einen pathologischen EDF, und eine SGA-Kohorte, definiert über einen PI unterhalb der 95. Perzentile und einen positiven EDF.

Innerhalb der IUGR-Kohorte wurden folgende Subgruppen gebildet:

- PI > 95. Perzentile, EDF positiv
- enddiastolischer Nullfluss (Zero-Flow)
- enddiastolisch Rückfluss (Reverse-Flow)

### **3.4.3 Arteria cerebri media**

Die Messungen des PI, RI und der Vmax der A. cerebri media erlaubte die Evaluierung der fetalen Kreislafsituation im Rahmen von hypoxiebedingten Adaptationsmechanismen. Die Erfassung des PI ermöglichte die Charakterisierung der Feten durch einen pathologisch niedrigen Gefäßwiderstand als Zeichen der Kreislaufzentralisation. Feten mit einem PI kleiner der 5. Perzentile konnten somit gesondert unter dem Aspekt des brain sparing effects betrachtet werden.

Zudem wurde aus dem RI der A. cerebri media und dem RI der A. umbilicalis die cerebroplazentare Ratio gebildet (C/U Ratio).

#### **3.4.4 Ductus venosus**

Die Charakterisierung der zentralen fetalen Hämodynamik gelang durch erhobene Doppleruntersuchungen des Ductus venosus. Ein PI oberhalb der 95. Perzentile, ebenso wie ein Zero- oder Reverse-Flow im Bereich der A-Welle wurden dabei als pathologisch betrachtet. Es erfolgte die Einteilung in Subgruppen:

- A-Welle positiv
- Nullfluss im Bereich der A-Welle (Zero-Flow)
- A-Welle negativ (Reverse-Flow)

#### **3.5 Oxford-CTG**

Zur Beurteilung des fetalen Herzfrequenzmusters wurden antepartal aufgezeichnete CTGs ausgewertet, die mittels des Oxford Sonicaid Fetal Care/System 8000 geschrieben wurden. Dabei wurde die STV in ms erfasst. Vor Beginn der Analyse durch das computergestützte CTG wird zunächst das Gestationsalter in das Programm eingegeben. Wie bei der konventionellen Kardiotokographie registrieren zwei Sensoren die Wehentätigkeit und die fetalen Herztöne. Ein erstes Analyseergebnis steht bereits nach zehn Minuten zur Verfügung und wird fortlaufend durch Analysen alle zwei Minuten aktualisiert.

#### **3.6 Entbindungszeitpunkt**

Die Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt trafen erfahrene Geburtshelfer in Abwägung des Gestationsalters und der fetalen Zustandsparameter, charakterisiert durch die präpartal erhobenen Doppler- und CTG-Messungen. Entbindungen erfolgten ebenso aus maternaler Indikation, wie zum Beispiel bei einer schweren Präeklampsie. Die Entscheidung wurde individuell getroffen und war nicht standardisiert.

### **3.7 Peri- und Neonatale Parameter**

#### **3.7.1 Allgemeine Parameter und Morbidität**

Zur Beurteilung des Kurzzeit-Outcomes wurden die Schwangerschaftswoche bei der Geburt, das kindliche Gewicht, die Körperlänge, der Kopfumfang, das Geschlecht, der APGAR bei 1, 5 und 10 Minuten (5 Minuten Apgar > 7 = normal; < 7 = pathologisch), der pH der Nabelarterie (Na-pH, unterteilt in: > 7,2 = keine Azidose; < 7,2 = leichte Azidose und < 7,0 = schwere Azidose) und der Nabelvene (Nv-pH) sowie der Basenexzess (BE) in die Auswertung einbezogen.

Weiterhin wurden folgende Komplikationen in der Neonatalperiode registriert:

- Intraventrikuläre Hämorrhagien
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Retinopathia praematurorum
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Necrotisierende Enterocolitis

#### **3.7.2 Mortalität**

Es wurde der postnatale Todeszeitpunkt (in Tagen) innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ebenso wie die Todesursache erfasst. Neben der neurologischen Entwicklung der Kinder war das postnatale Versterben einer der beiden Endpunkte dieser Studie. Die Mortalität wurde in ihrer Assoziation mit den pränatal erhobenen Parametern untersucht und ausgewertet.

### **3.8 Entwicklungsneurologische Testverfahren**

Im Rahmen der Betrachtung des Langzeit-Outcomes wurden zwei unterschiedliche, im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Berlin etablierte und von den dortigen Psychologen durchgeführte, pädiatrische Entwicklungstests genutzt: Die Griffiths

Entwicklungsskalen mit einem korrigierten Alter von zwölf Monaten und die Bayley Scales of Infant Development (BSID) II mit einem korrigierten Alter von 24 Monaten. Wenigstens in den ersten beiden Lebensjahren besteht dabei die Notwendigkeit der Alterskorrektur Frühgeborener. Diese ergibt sich aus dem tatsächlichen Alter des Kindes abzüglich der Zeit (Tage bzw. Wochen), die das Kind nach dem errechneten Entbindungstermin zu früh geboren wurde [109].

### 3.8.1 Griffiths Entwicklungsskalen

Mit Hilfe der Griffiths Entwicklungsskalen, die an deutschen Kindern standardisiert wurden, lässt sich ein umfassendes Entwicklungsprofil von Kindern zwischen 0-8 Jahren erstellen. Basierend auf der Testung fünf verschiedener Säulen, ist es möglich, sowohl Werte für einzelne Testbereiche als auch einen globalen Entwicklungsquotienten zu berechnen. Getestet werden:

A:	Motorik	motorische Entwicklung
B:	Persönlich-Sozial	Fähigkeit zur sozialen Anpassung
C:	Hören und Sprechen	Lauschen und Reagieren, Vokalisierung, Sprachentwicklung
D:	Auge und Hand	Handtieren, Auge-Hand-Koordination, Verfeinerung der Greifform
E:	Leistungen	Anwendung eigener Fähigkeiten in neuen Situationen, entspricht der intellektuellen Entwicklung

Jedem Alter (in Monaten) ist eine bestimmte Aufgabe zugeordnet, basierend darauf, dass mindestens 50 % der Kinder diese Aufgabe bewältigen können (Median, 50. Perzentile) - ergänzt durch die zeitliche Variationsbreite (5.-95. Perzentile). Das zu testende Kind muss pro Kategorie und Lebensmonat mindestens eine, in der Regel jedoch zwei Aufgaben lösen, ist es dabei erfolgreich erhält es einen Punkt pro gelöste Aufgabe. Dividiert man die Summe der Einzelleistungen durch zehn, erhält man das Entwicklungsalter, das bezogen auf das tatsächliche Alter des Kindes und mit 100



multipliziert den EQ ergibt. Mit diesem Test eröffnet sich die Möglichkeit zur Beurteilung des globalen Entwicklungsstandes wie auch der Identifikation einzelner Teilleistungsstörungen.

Eine schwere Entwicklungsverzögerung definiert sich über einen Gesamt-EQ bzw. den EQ einer der Unterskalen, der mindestens zwei Standardabweichungen nach unten abweicht (vergleiche (vgl.) Tabelle 1) [110].

### **3.8.2 Bayley Scales of Infant Development II**

Die überarbeitete Fassung der BSID II von 1993 bildet heute weltweit eine Grundlage mentaler und motorischer Testung von Kindern zwischen 1-42 Monaten. Es werden drei Testbereiche abgedeckt:

- |    |           |                                 |
|----|-----------|---------------------------------|
| A: | Kognitiv  | englisch: Mental Scale          |
| B: | Motorisch | englisch: Motor Scale           |
| C: | Verhalten | englisch: Behavior Rating Scale |

Auch dieser Test basiert auf der altersspezifischen Aufgabenstellung an das Kind, wobei die Testbereiche A und B im Gegensatz zu den Griffiths Entwicklungsskalen getrennt voneinander berechnet werden. Durch Addition der Anzahl aller gelösten Aufgaben eines Altersbereiches mit allen Aufgaben, die unterhalb dieses Bereiches liegen, erhält man die Rohwerte für die kognitive und motorische Skala. Entsprechend der Fragestellung dieser Studie wurde für die Auswertung lediglich der kognitive Pfeiler der Testung genutzt.

Der Testeinstieg definiert sich dabei für die kognitive Skala über fünf oder mehr gelöste Aufgaben, das Testende hingegen über drei oder mehr falsche Lösungen. Aufgaben, die unterhalb des Testeinstiegs liegen, werden dabei immer als gelöst betrachtet und zu den tatsächlich erfolgreich bewältigten Aufgaben addiert. Durch Nutzung von altersspezifischen Tabellen lassen sich die errechneten kognitiven Rohwerte in Indexwerte umwandeln, Mental Development Index (MDI), wobei das Ergebnis entsprechend des Intelligenzquotienten interpretiert werden kann. Somit lässt sich eine deutlich unterdurchschnittliche Leistung über einen Indexwert kleiner 70 (entspricht  $\leq 2$  SD) definieren. Der MDI hat einen Mittelwert von 100 mit einer Standardabweichung von

15, wobei etwa 95 Prozent der Kinder bei einer Normalverteilung Werte zwischen 85-115 erreichen (vgl. Tabelle 1).

Die Verhaltensbeobachtung während der Untersuchung erlaubt die Beurteilung der kindlichen Aufmerksamkeit, der Orientierung, der affektiven Kontrolle, aber vor allem der Validität der Untersuchung [111].

**Tabelle 1:** Indexbereiche von Griffiths Entwicklungsskalen und Bayley Scale of Infant Development II

	<b>Innerhalb des normalen Bereichs</b>	<b>Leicht unter - durchschnittliche Leistung</b>	<b>deutlich unter - durchschnittliche Leistung</b>
<b>Griffiths Entwicklungsskalen</b>	95-115	84-94	< 83
<b>Bayley Scales of Infant Development II</b>	> 85	70-84	< 70

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen der Kinder bildeten den zweiten Endpunkt der Studie und wurden in Beziehung zu den pränatal erhobenen Doppler- und CTG-Parametern gesetzt und auf Assoziationen geprüft.

### 3.9 Lost to follow up

Die Gründe für einen Ausfall der neurologischen Testung wurden in folgende Kategorien eingeteilt: nicht erschienen/nicht einbestellt; verstorben; verzogen; Testung abgelehnt; Testung nicht möglich und Testung abgebrochen.

### **3.10 Statistische Auswertung**

Die Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Science, Version 19.0 für Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die deskriptive Datenanalyse erfolgte durch Berechnung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung für normalverteilte Daten sowie durch Angabe des Median und der Spannweite, wenn die Daten nicht normal verteilt waren. Die statistische Analyse kontinuierlicher Daten erfolgte durch den nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test. Kategorische Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes analysiert. Zur Charakterisierung der intervariablen Beziehungen wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse der abhängigen Variablen angeschlossen.

Zur Korrelationsbestimmung bei Normalverteilung diente der Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Dabei wurde in allen Analysen ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Merkmale der Patientinnen und Neugeborenen

Es wurden die Daten von insgesamt 226 Feten in die Auswertung einbezogen. Darin eingeschlossen wurden 176 IUGR- und 50 SGA-Feten.

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Entbindung lag in beiden Gruppen bei 29 Jahren, wobei es sich überwiegend um Erstgebärende handelte (IUGR: n = 138; SGA: n = 29). Die Zahl der Multiparae lag bei 14 in der IUGR-Kohorte und bei neun in der SGA-Kohorte. Im Durchschnitt erreichten die IUGR-Neonaten ein Gestationsalter bei Geburt von 29 vollendeten Schwangerschaftswochen, eine Woche mehr als die SGA-Neonaten (vgl. Tabelle 2).

Der überwiegende Teil der Kinder in beiden Gruppen wurde durch eine primäre Sectio caesarea (IUGR: n = 135; SGA: n = 24), gefolgt von der sekundären Sectio caesarea (IUGR: n = 28; SGA: n = 18) sowie Notsectio (IUGR: n = 10; SGA: n = 1) entbunden. Insgesamt gab es neun Spontanpartus (IUGR: n = 2; SGA: n = 7) sowie eine vaginal operative Entbindung, welche innerhalb der IUGR-Gruppe erfolgte. Die Mehrheit in beiden Gruppen hatte pränatal die komplette Lungenreifeinduktion (2x 12mg Betamethason) erhalten (IUGR: 88,1 %; SGA: 81,3 %).

Beide Kohorten zeigten ein vergleichbares Geburtsgewicht von  $827\text{g} \pm 301\text{g}$  in der IUGR-Gruppe und von  $812\text{g} \pm 284\text{g}$  in der SGA-Gruppe. Dabei lag fast die Hälfte aller IUGR-Neonaten mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile (vgl. Tabelle 2).

Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen hinsichtlich des 5-Minuten Apgars, wobei prozentual mehr SGA-Neonaten einen 5-Minuten Apgar unter 7 boten. Mit 7,29 lag der durchschnittliche NapH nach Geburt dieser Kohorte etwas über dem Wert der IUGR-Kohorte mit 7,25. Der Anteil der schweren postnatalen Azidose war in beiden Gruppen vergleichbar (vgl. Tabelle 2).

Männlichen Geschlechts waren 78 (IUGR: 44,3 %) und 23 (SGA: 47,9 %) der Neonaten. Die Ergebnisse der peri- und neonatalen Datenerfassung sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Allgemeine Merkmale der Neugeborenen

Charakteristika	IUGR n = 176	SGA n = 50
SSW bei Entbindung	29 ± 3 (24-34)	28 ± 3 (23-34)
SST bei Entbindung	205 ± 18 (68-238)	201 ± 27 (161-311)
Geburtsgewicht (g)	827 ± 301 (300-1495)	812 ± 284 (370-1488)
Geburtsgewicht < 3.P.	80 (45,5)	11 (22,9)
KU (cm)	24,8 ± 2,9 (18-33)	24,2 ± 3,0 (19-29,5)
Länge (cm)	33,7 ± 4,5 (23-50)	33,3 ± 3,7 (26-41)
APGAR 1´	6 ± 2 (1-10)	5 ± 2 (1-10)
APGAR 5´	7 ± 2 (1-10)	7 ± 2 (1-10)
APGAR 10´	8 ± 2 (1-10)	8 ± 2 (1-10)
APGAR 5´ kleiner 7	71 (40,3)	25 (52,1)
NapH	7,25 ± 0,09 (6,87-7,47)	7,29 ± 0,06 (7,06-7,40)
NapH 7,0 – 7,1	5 (2,8)	1 (2,1)
NapH < 7,0	3 (1,7)	1 (2,1)
BE	-3,3 ± 3,4 (-18,9-0,0)	-2,9 ± 3,0 (-14,8-0,0)
Gewicht Entlassung (g)	1975 ± 569 (300-3795)	1976 ± 537 (495-3390)
KU bei Entlassung (cm)	30,6 ± 3,3 (18,5-35)	30,8 ± 3,4 (21-42)

Angaben als Mittelwerte ± STD, und Spannweite () oder n und Prozent (), Schwangerschaftswoche (SSW), Schwangerschaftstage (SST), Kopfumfang (KU), nach 1 Minute (1´), nach 5 Minuten (5´), nach 10 Minuten (10´), Nabelarterie (Na), Base Excess (BE)

## 4.2 Dopplerparameter und STV der IUGR-Kohorte

Es erfolgte die Einteilung der IUGR-Kohorte in 4 Untergruppen entsprechend der gewählten Endpunkte dieser Studie:

1. Verstorben innerhalb des Untersuchungszeitraumes (zwei Jahre postnatal)
2. Überleben innerhalb des Untersuchungszeitraumes (Kontrollgruppe)
3. Stark unterdurchschnittliche neurologische Testung nach ein bzw. zwei Jahren postnatal oder Versterben innerhalb des Untersuchungszeitraumes
4. Unauffällige neurologische Testung und Überleben innerhalb des Untersuchungszeitraumes (Kontrollgruppe)

Einen Überblick über die durchschnittlichen Dopplerindizes und die STV innerhalb der Untergruppen unter Angabe der Häufigkeiten gibt die Tabelle 3. Innerhalb der Gruppe eins und zwei konnten von 176 IUGR-Feten retrospektiv insgesamt 156 Untersuchungen der UA, 146 Untersuchungen der ACM (RI C/U n = 114), 44 Untersuchungen des PI-DV bzw. 93 Untersuchungen der A-Welle sowie insgesamt 85 STV-Untersuchungen in die Auswertung eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 3). Wegen der hohen Drop out Rate in Kombination mit einer unvollständigen Datenlage erfolgte die Bildung einer gemeinsamen Outcomegruppe aus Verstorbenen und neurologisch auffälligen Kindern. Innerhalb der Gruppe drei und vier konnten dadurch insgesamt 110 Untersuchungen der UA, 102 Untersuchungen der ACM (RI C/U n = 71), 26 Untersuchungen des PI-DV bzw. 71 Untersuchungen der A-Welle und 56 STV-Untersuchungen zur Datenanalyse herangezogen werden (vgl. Tabelle 3).

In 55,3 % der Fälle kam es noch am gleichen Tag der letzten Doppleruntersuchung der A. umbilicalis zur Entbindung, in 31,1 % der Fälle am folgenden Tag und in 7,9 % nach zwei Tagen.

**Tabelle 3:** Pränatale Doppler- und CTG-Parameter der Outcomegruppen

Pränatale Doppler- und CTG-Parameter	Verstorben (n)	Überleben (n)	Neurologisch auffällig/ Verstorben (n)	Neurologisch unauffällig/ Überleben (n)
PI UA	3,00 (16)	2,28 (140)	2,45 (32)	2,01 (78)
PI ACM	1,23 (14)	1,38 (132)	1,23 (29)	1,39 (73)
RI (C/U)	0,72 (7)	0,80 (107)	0,75 (18)	0,82 (53)
DV PI	1,65 (40)	0,87 (4)	1,17 (8)	0,81 (18)
A-Welle positiv (DV)	8/12	75/81	19/22	47/49
A-Welle Zero (DV)	1/12	1/81	1/22	0/49
A-Welle negativ (DV)	3/12	5/81	2/22	2/49
STV (ms)	4,2 (4)	6,5 (81)	5,2 (13)	6,5 (43)

Angaben als Durchschnittswerte und Häufigkeit (n), Pulsatility Index (PI), Perzentile (P), Arteria umbilicalis (UA), Arteria cerebri media (ACM), Ductus venosus (DV), Short-term variation (STV), Millisekunden (ms), Resistance Index (RI), cerebroplazentare Ratio (C/U)

### 4.3 Morbidität der IUGR-Kohorte

Die IUGR-Neonaten zeigten als häufigste Komplikation eine Bronchopulmonale Dysplasie, gefolgt von einer Retinopathie Grad II-III (vgl. Tabelle 4). 24 von 144 IUGR-Neonaten entwickelten eine Intraventrikuläre Hämorrhagie. Dies entsprach 16,7 % innerhalb der Kohorte, dabei zeigte die Mehrheit unter den betroffenen Kindern eine IVH mit dem Schweregrad I (62,5 %). Insgesamt fünf der betroffenen Neonaten (7,2 %) erlitten höhergradige Hirnblutungen (vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Morbiditäten der IUGR-Kohorte

Erkrankung	Häufigkeit n
IVH III°/IV°	5 (3,5)
PVL	0 (0,0)
BPD	38 (26,4)
NEC	8 (5,6)
ROP $\geq$ II°	23 (15,9)

Angaben in absoluter Häufigkeit n und Prozent (), Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Necrotisierende Enterocolitis (NEC), Retinopathia praematurorum (ROP)

#### **4.4 Mortalität**

##### **4.4.1 Todeszeitpunkt und Todesursachen**

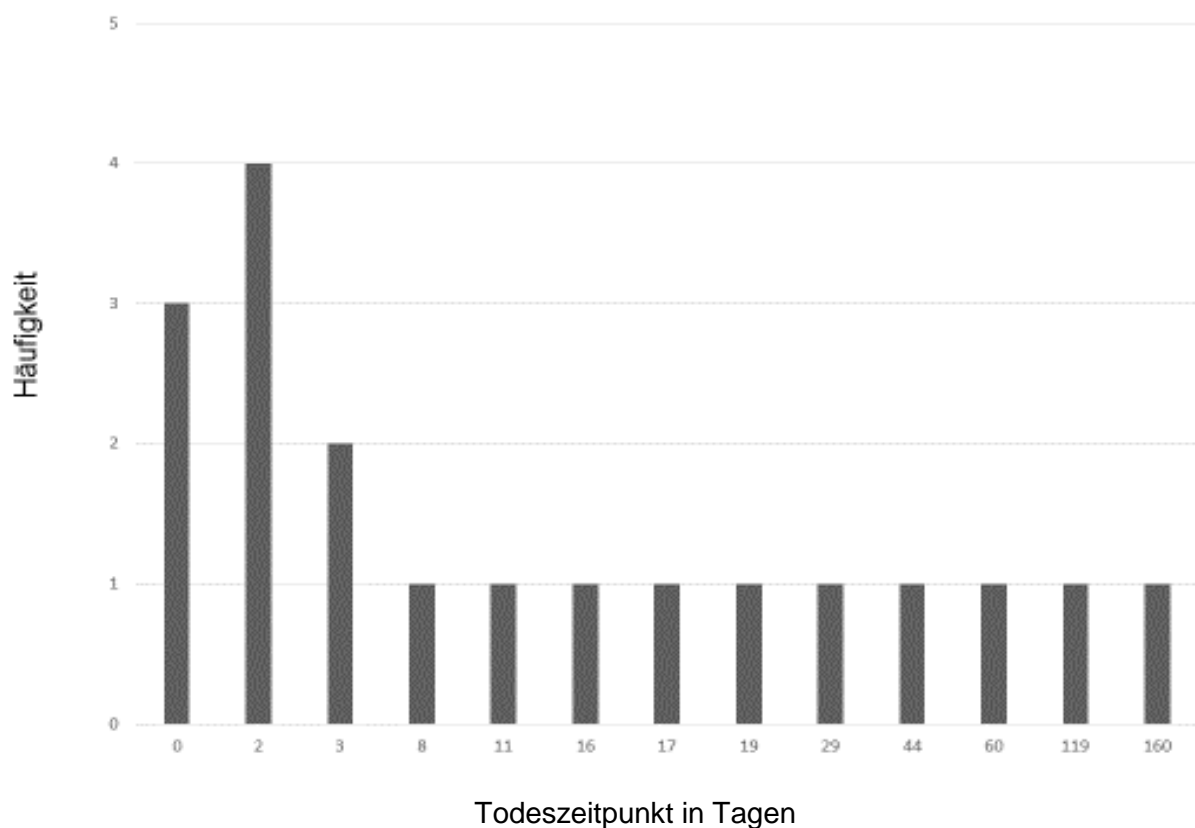
Von 226 lebendgeborenen Einlingen mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile starben in unserem Studienkollektiv 31 in den ersten beiden Lebensjahren. Dabei handelte es sich um 21 ehemalige IUGR-Feten und zehn ehemalige SGA-Feten. Dies entspricht 11,9 % und 20,0 % innerhalb der jeweiligen Kohorte, bei einer Gesamtsterblichkeit von 13,8 %.

Der Todeszeitpunkt der IUGR-Gruppe ist in Abbildung 2 veranschaulicht. Dabei ist ersichtlich, dass ein Drittel der IUGR-Neonaten innerhalb von 48 Stunden und insgesamt 42,9 % innerhalb von 72 Stunden postnatal verstarben. In den übrigen Fällen dieser Kohorte ist der Todeszeitpunkt variabel und hat eine Spannweite bis 160 Tage nach der Geburt. Bei allen Frühgeborenen, die noch am gleichen Tag ihrer Geburt verstarben, war das respiratorische Versagen als Todesursache auszumachen. 19 der verstorbenen IUGR-Neugeborenen wurden mit einem Gestationsalter zwischen 24+0 und 27+1 SSW geboren (n = 19, Median 25+1 SSW). Ein Neonat starb postnatal bei einem



Gestationsalter bei Geburt von 33+3 SSW noch am Tag der Geburt an respiratorischem Versagen, ein anderer bei 32+5 SSW geboren, zu einem unklaren Zeitpunkt nach stationärer Entlassung. Die Todesursache war in diesem Fall nicht eruierbar.

Die häufigste Todesursache innerhalb der IUGR-Kohorte war das respiratorische Versagen. In 30,0 % der Fälle ließ sich retrospektiv keine Todesursache feststellen. Die Todesursachen unter Angabe der Häufigkeiten sind in Tabelle 5 aufgezeigt.



**Abbildung 2:** Postnataler Todeszeitpunkt der IUGR-Kohorte, Angaben in absoluter Häufigkeit und in Tagen

**Tabelle 5:** Todesursachen der IUGR-Kohorte

<b>Todesursache</b>	<b>Häufigkeit n</b>
ELBW	2 (9,5)
Respiratorisches Versagen	7 (33,3)
Kardiales Versagen	3 (14,3)
Sepsis	2 (9,5)
Blutung	1 (4,8)
Unbekannt	6 (28,6)

Angaben in absoluter Häufigkeit n und Prozent (), Extremely Low Birth Weight (ELBW)

#### **4.4.2 Einflussfaktoren auf die Mortalität**

Im Folgenden wird wegen der nicht signifikanten Fallzahlen der SGA-Kohorte nur die Gruppe der IUGR-Feten betrachtet.

Vergleicht man die verstorbenen mit den überlebenden Neonaten, so wiesen diese ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht ( $533\text{g} \pm 285$  versus  $867\text{g} \pm 281$ ) und einen geringeren Kopfumfang ( $21,5\text{cm} \pm 2,9$  versus  $25,2\text{cm} \pm 2,6$ ) auf (vgl. Tabelle 6). Im Durchschnitt wurden die verstorbenen Neonaten drei Wochen früher geboren als ihre Vergleichsgruppe (vgl. Tabelle 6). Das Signifikanzniveau liegt für alle drei Outcome-Variablen bei  $p < 0,00$ .

**Tabelle 6:** Perinatale Merkmale in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte

Perinatale Merkmale	überlebend	verstorben	p-Wert
Geburtsgewicht in g	867 ± 281	533 ± 285	< 0,00
Gestationsalter SSW	29 ± 2	26 ± 2	< 0,00
Kopfumfang in cm	25,2 ± 2,6	21,5 ± 2,9	< 0,00

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung,  $p < 0,05$  ist signifikant, Schwangerschaftswoche (SSW)

Alle verstorbenen Neonaten boten in der letzten Untersuchung vor ihrer Entbindung einen pathologischen Dopplerfluss der A. umbilicalis. Der durchschnittliche PI lag bei  $3,00 \pm 1,63$ , wobei 31,3 % der Feten einen über die 95. Perzentile erhöhten PI mit einem positiven enddiastolischen Flow, 25,0 % einen Zero- und 43,8 % einen Reverse-Flow der UA boten. Postnatal verstorbenen IUGR-Neonaten wiesen damit signifikant häufiger pathologische Dopplerindizes und pathologische enddiastolische Flussmuster der UA im Vergleich zu den überlebenden IUGR-Neonaten auf. Keinen signifikanten Unterschied konnten wir hinsichtlich des PI der A. umbilicalis zwischen den verstorbenen und überlebenden Kindern feststellen (vgl. Tabelle 7).

Ebenso nicht signifikant assoziiert bezüglich der Mortalität waren der PI der ACM, der RI C/U sowie eine Unterteilung der Kohorte nach dem brain sparing effect (PI ACM < 5. Perzentile) im Vergleich zur Gruppe der überlebenden Kinder (vgl. Tabelle 7).

Im Ductus venosus zeigte sich ein durchschnittlicher PI von  $1,65 \pm 0,66$  der postnatal verstorbenen Neonaten und Kinder. Dieser war signifikant höher verglichen mit dem durchschnittlichen PI des DV der Kinder, welche überlebten ( $0,87 \pm 0,38$ , vgl. Tabelle 7, Abbildung 3). Statistisch signifikant waren ebenso die Unterschiede bezüglich der A-Welle zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Neonaten. Während nahezu alle Überlebenden (92,7 %) eine positive A-Welle des DV hatten, waren es auf Seiten der Verstorbenen lediglich zwei Drittel (67,0 %). Ein Viertel (25,0 %) der verstorbenen Kinder wies pränatal eine negative A-Welle auf, wobei es in der Vergleichsgruppe 6,2 % waren (vgl. Tabelle 7).

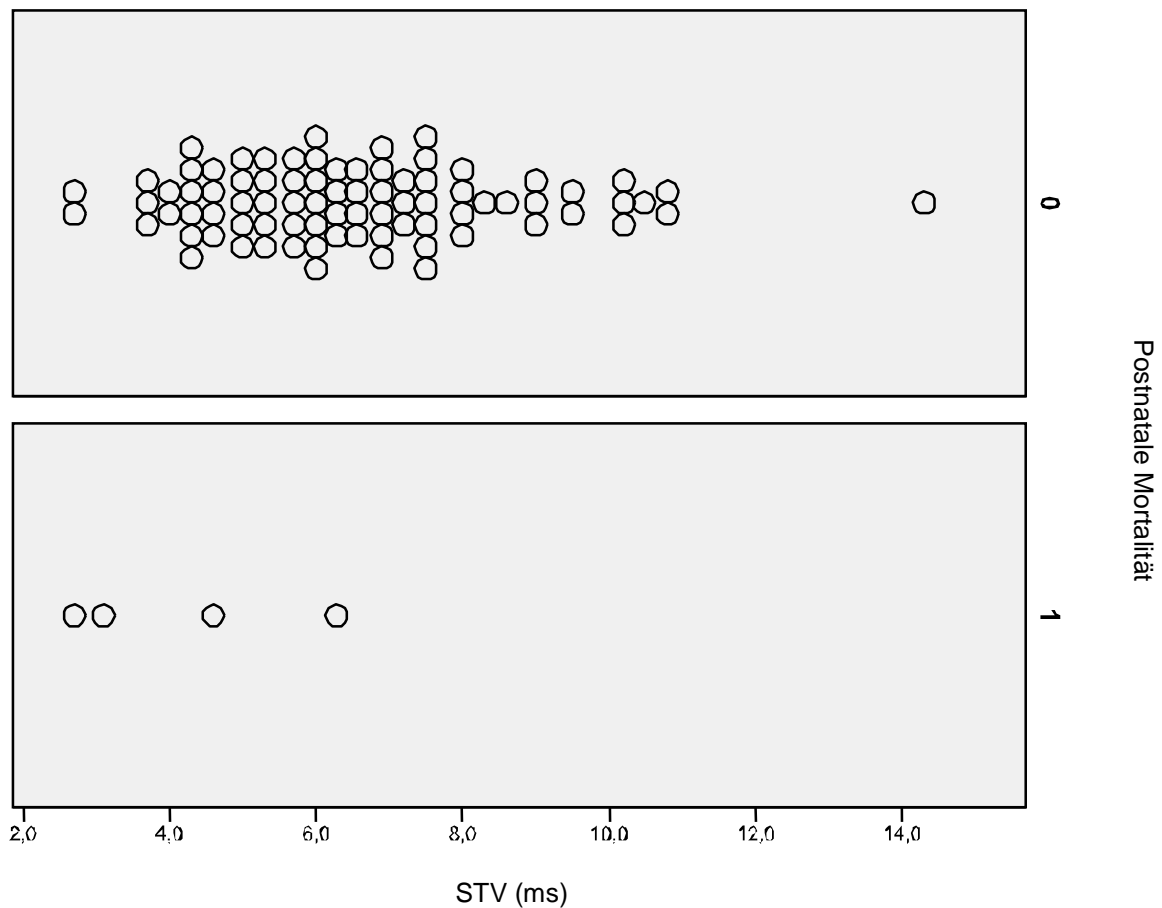
Abbildung 4 zeigt im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden eine signifikant niedrigere STV ( $4,2 \text{ ms} \pm 0,31$ ) der verstorbenen Neugeborenen ( $p = 0,031$ , vgl. Tabelle 7, Abbildung 4).

**Tabelle 7:** Antenatale Doppler- und CTG-Parameter in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte

Pränatale Doppler- und CTG-Parameter	Verstorben	Überleben	p-Wert
PI < 95. P. (UA)	0/16 (0)	14/140 (10,4)	0,037
PI > 95. P. (UA)	5/16 (31,3)	79/140 (56,4)	0,037
Zero Flow (UA)	4/16 (25,0)	21/140 (15,0)	0,037
Reverse Flow (UA)	7/16 (43,8)	26/140 (18,6)	0,037
> 5. P. (ACM)	9/14 (64,3)	71/132 (53,8)	ns
< 5. P. (ACM)	5/14 (35,7)	61/132 (46,2)	ns
A-Welle positiv (DV)	8/12 (67,0)	75/81 (92,6)	0,023
A-Welle Zero (DV)	1/12 (8,3)	1/81 (1,2)	0,023
A-Welle negativ (DV)	3/12 (25,0)	5/81 (6,2)	0,023
PI ACM	$1,23 \pm 0,25$	$1,38 \pm 0,34$	ns
PI DV	$1,65 \pm 0,66$	$0,87 \pm 0,38$	0,012
STV (ms)	$4,2 \pm 1,6$	$6,5 \pm 2,1$	0,031
PI UA	$3,00 \pm 1,63$	$2,28 \pm 1,21$	ns
RI C/U	$0,72 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,18$	ns

Angaben als Häufigkeit und Prozent (),  $p > 0,05$  ist signifikant, nicht signifikant (ns), Pulsatility Index (PI), Perzentile (P), Arteria umbilicalis (UA), Arteria cerebri media (ACM), Ductus venosus (DV), Short-term variation (STV), Millisekunden (ms), Resistance Index (RI), cerebroplazentare Ratio (C/U)





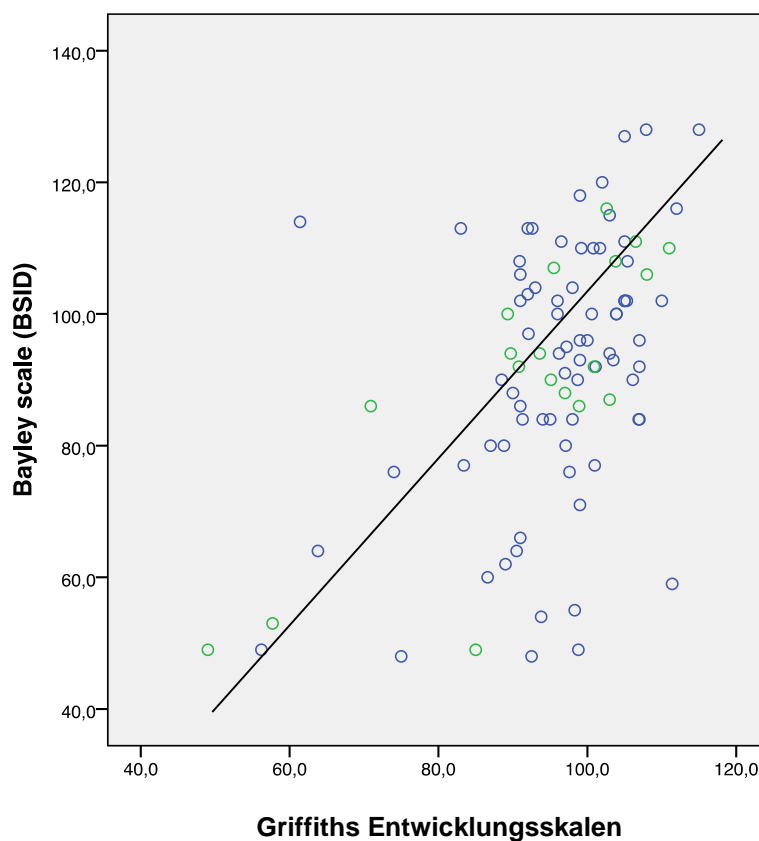
**Abbildung 4:** Short-term variation (STV) in Millisekunden (ms) in Beziehung zur postnatalen Mortalität der IUGR-Kohorte,  $p < 0,05$

In der binären multiplen Regressionsanalyse der statistisch signifikanten Daten konnten jedoch nur das Gestationsalter, das Geburtsgewicht sowie der Kopfumfang als unabhängige Variablen identifiziert werden.

## 4.5 Neurologische Entwicklung der IUGR-Kohorte

### 4.5.1 Testergebnisse und Korrelation der Testverfahren

Im Durchschnitt erreichten die Kinder der IUGR-Gruppe ( $n = 93$ ) ein Ergebnis von 96,5 in den Griffiths Entwicklungsskalen (SD 10,8, Spannweite 56,2-124,0). Insgesamt lagen acht Kinder (8,6 %) mit einem Testergebnis von kleiner zwei SD und darunter im Bereich der stark unterdurchschnittlichen Leistung. In der 2-Jahresuntersuchung durch die BSID II lag der Mittelwert aus 83 Untersuchungen bei 91,6 (SD 19,7, Spannweite 48 - 128). Zwölf der IUGR-Kinder wiesen ein deutlich unterdurchschnittliches Testergebnis ( $\leq 2$  SD) auf, was 14,3 % innerhalb der Kohorte entsprach. Die Korrelation zwischen den beiden genutzten psychologischen Testverfahren ist in Abbildung 5 gezeigt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson liegt bei 0,485. Die Korrelation ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.



**Abbildung 5:** Korrelation zwischen Bayley Scale of Infant Development (BSID) II und Griffiths Entwicklungsskalen, Korrelationskoeffizient = 0,485

#### 4.5.2 Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung und Mortalität

Es konnten die Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen von 122 Kindern der IUGR-Gruppe in die Berechnung einbezogen werden. 38 dieser Kinder wiesen dabei ein auffälliges Testergebnis der BSID II und/oder der Griffiths Entwicklungsskalen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ( $\leq 2$  SD,  $n = 17$ ) auf oder starben im Untersuchungszeitraum ( $n = 21$ ). 84 Kinder überlebten und zeigten unauffällige Testergebnisse. Zur Berechnung wurde eine gemeinsame Gruppe aus verstorbenen Neonaten bzw. Säuglingen und Kindern mit auffälliger neurologischer Testung gebildet. Vergleicht man diese beiden Gruppen, waren die überlebenden und neurologisch unauffälligen Kinder mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von  $864\text{g} \pm 268$  signifikant schwerer als die verstorbenen und neurologisch auffälligen, die ein Geburtsgewicht von  $556\text{g} \pm 317\text{g}$  hatten ( $p < 0,00$ , vgl. Tabelle 8). Ebenso wie das Geburtsgewicht hatten auch das Gestationsalter und der Kopfumfang einen signifikanten Einfluss auf das Überleben und die neurologische Entwicklung. Verstorbene und neurologisch auffällige Kinder wurden zwei Wochen früher geboren ( $27$  SSW  $\pm 2$  versus  $29$  SSW  $\pm 2$ ) ( $p < 0,00$ , vgl. Tabelle 8) und hatten bei Geburt einen signifikant kleineren Kopfumfang ( $22,9\text{ cm} \pm 3,2$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe der überlebenden und normal entwickelten Kinder ( $25\text{cm} \pm 2,4$ ). Der p-Wert lag hierbei unter  $0,01$  (vgl. Tabelle 8)

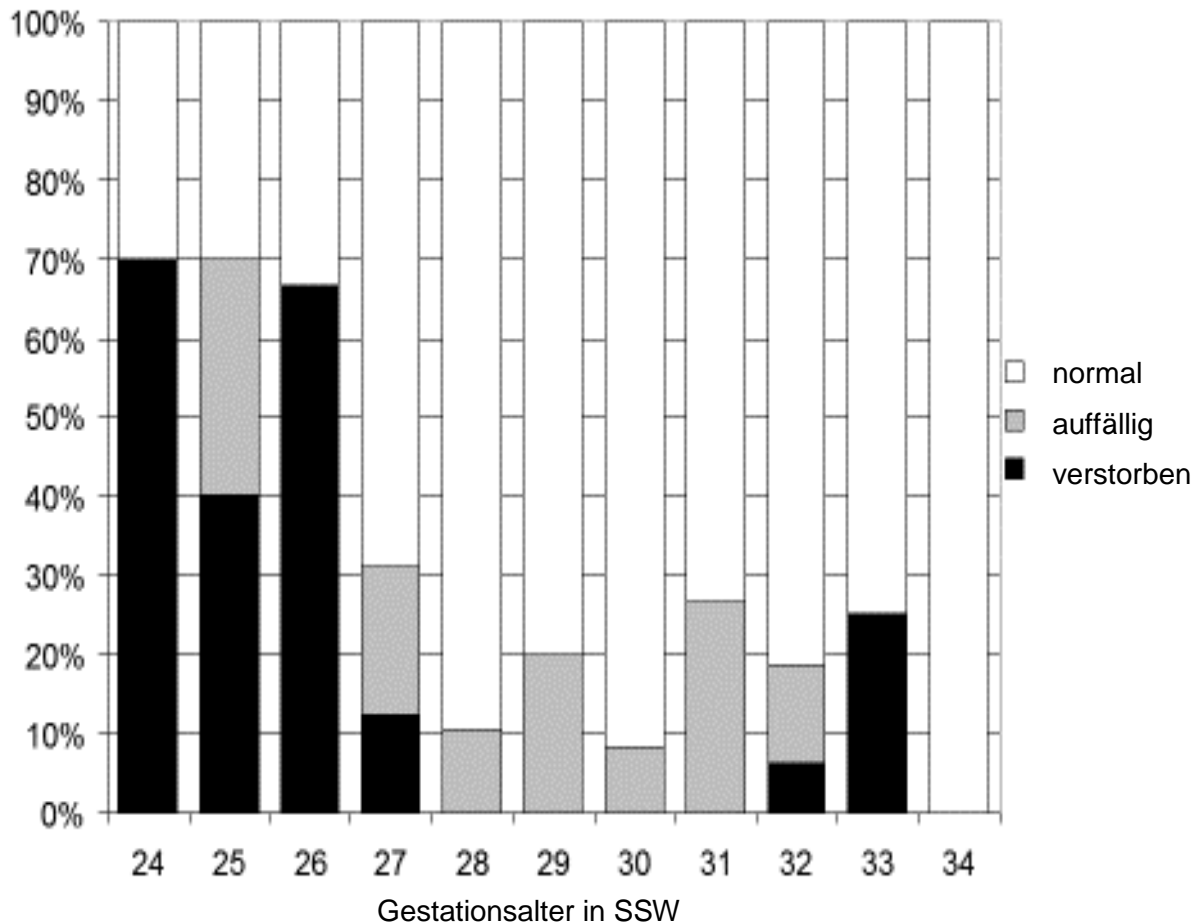
**Tabelle 8:** Perinatale Merkmale in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte

Perinatale Merkmale	Überleben/ neurologisch unauffällig	Verstorben/ neurologisch auffällig	p-Wert
Geburtsgewicht in g	$864 \pm 268$	$656 \pm 317$	$< 0,00$
Gestationsalter in SSW	$29 \pm 2$	$27 \pm 3$	$< 0,00$
Kopfumfang in cm	$25 \pm 2,4$	$22,9 \pm 3,2$	$< 0,01$

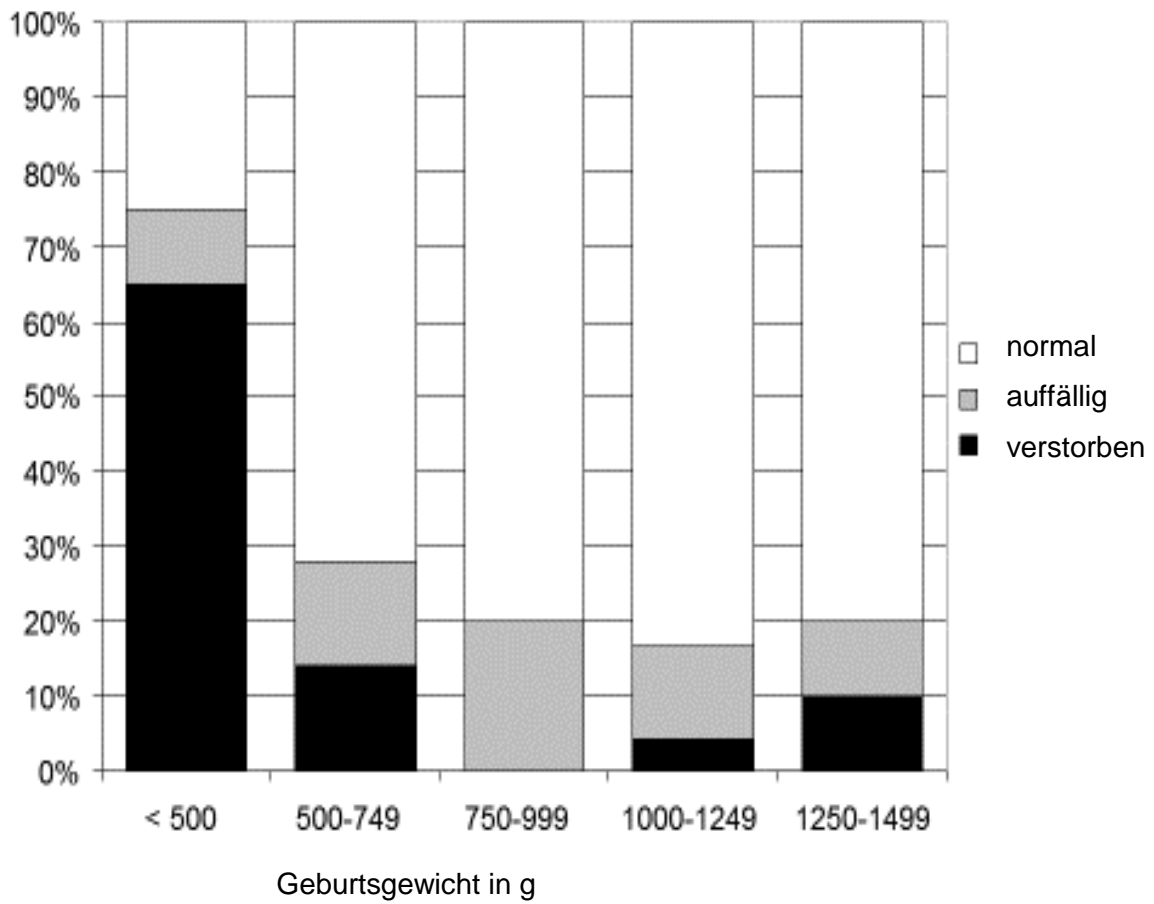
Angaben in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Schwangerschaftswoche (SSW),  $p < 0,05$  ist signifikant



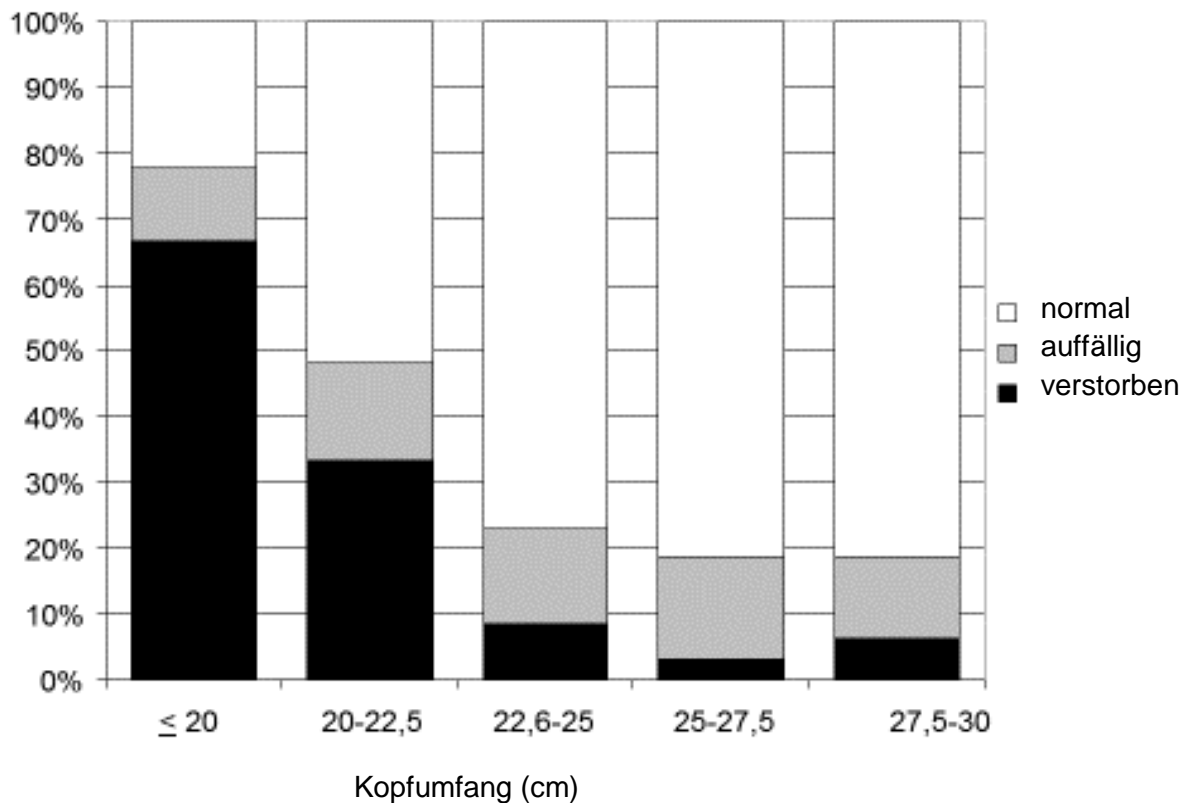
Die Abbildungen 6-8 veranschaulichen die Verteilung und Abhängigkeit der Gesamtsterblichkeit und der neurologischen Entwicklung von den drei unabhängigen Variablen Geburtsgewicht, Gestationsalter und Kopfumfang.



**Abbildung 6:** Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Gestationsalter innerhalb der IUGR-Kohorte, Schwangerschaftswoche (SSW),  $p < 0,00$



**Abbildung 7:** Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Geburtsgewicht innerhalb der IUGR-Kohorte,  $p < 0,00$



**Abbildung 8:** Verteilung und Abhängigkeit der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung vom Kopfumfang innerhalb der IUGR-Kohorte,  $p < 0,01$

Insgesamt 37,5 % der verstorbenen und neurologisch auffälligen Kinder zeigten pränatal einen erhöhten PI der A. umbilicalis bei positivem enddiastolischem Fluss. 18,8 % hatten einen Zero-Flow, 37,5 % einen Reverse-Flow der UA. Mit einem p-Wert kleiner 0,044 waren ein erhöhter PI ( $> 2$  SD) sowie ein ARED-Flow der UA statistisch signifikant assoziiert mit dem Versterben oder einer auffälligen neurologischen Testung im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 9). Bei zwei der später verstorbenen bzw. stark entwicklungsverzögerten IUGR-Feten sowie bei zehn Feten der Kontrollgruppe war der initial erhöhte PI der UA in der letzten Untersuchung vor ihrer Entbindung nicht mehr nachweisbar.

Der durchschnittliche PI des Ductus venosus der verstorbenen oder neurologisch auffälligen Kinder lag bei  $1,17 \pm 0,68$ , wobei die Mehrheit der untersuchten Feten (86,4 %) eine positive A-Welle aufwiesen (vgl. Tabelle 9).

Für den PI und die A-Welle des Ductus venosus ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezogen auf die Mortalität und eine verzögerte neurologischen Entwicklung im Vergleich zu den überlebenden Kindern mit unauffälligen neurologischen Testergebnissen.

Eine knappe Mehrheit (51,7 %) der Kinder, die im Verlauf von zwei Jahren postnatal verstarben oder eine stark unterdurchschnittliche neurologische Leistung boten, zeigte vor ihrer Entbindung ein brain sparing mit einem PI der A. cerebri media kleiner der 5. Perzentile. Dabei konnten wir für den fetalen brain sparing effect keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das neurologische Outcome oder Versterben betroffener Neonaten und Säulinge zur Kontrollgruppe feststellen. Jedoch war der durchschnittliche PI der ACM der Kinder, welche verstarben oder ein schlechtes neurologisches Outcome zeigten ( $1,23 \pm 0,2$ ) signifikant niedriger als der Wert der Kontrollgruppe der Kinder, die überlebten und sich normal entwickelten (vgl. Tabelle 9, Abbildung 9,  $p < 0,017$ ). Keinen signifikanten Unterschied ergab sich zwischen dem RI C/U der Gruppe mit verzögerter neurologischer Entwicklung/Versterben der Kinder und dem RI C/U der Gruppe, die ohne schwere geistige Beeinträchtigungen überlebte (vgl. Tabelle 9).

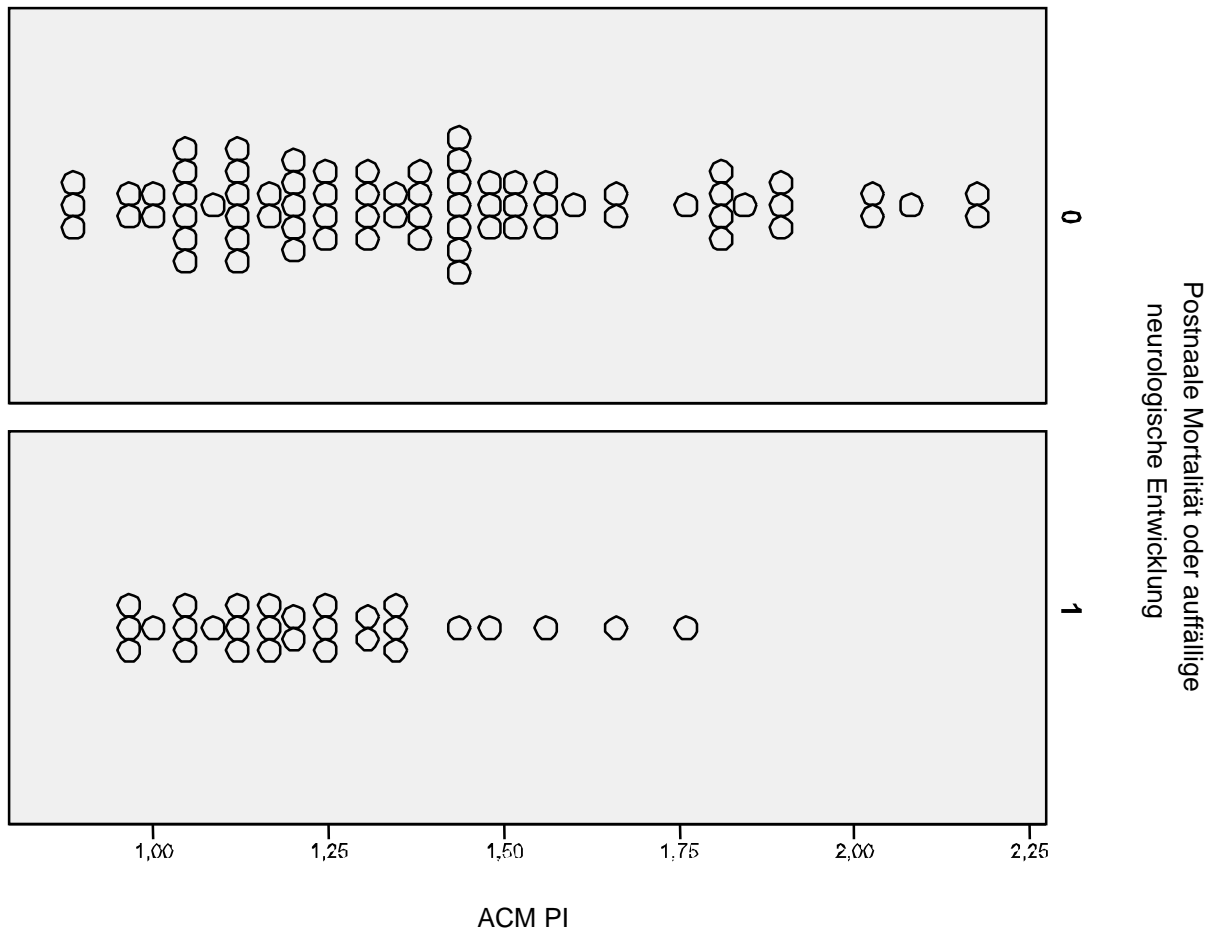
Mit einem Durchschnittswert von  $5,2\text{ms} \pm 2,4$  lag die STV der verstorbenen oder neurologisch auffälligen Kinder signifikant unter dem Wert der überlebenden Kinder mit unauffälliger Testung ( $p < 0,048$ , vgl. Tabelle 9, Abbildung 10).

Auch in dieser Outcome-Gruppe konnten nach binärer logistischer Regressionsanalyse lediglich die bekannten drei Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter und Kopfumfang als unabhängige Einflussfaktoren auf eine verzögerte neurologische Entwicklung und Tod identifiziert werden.

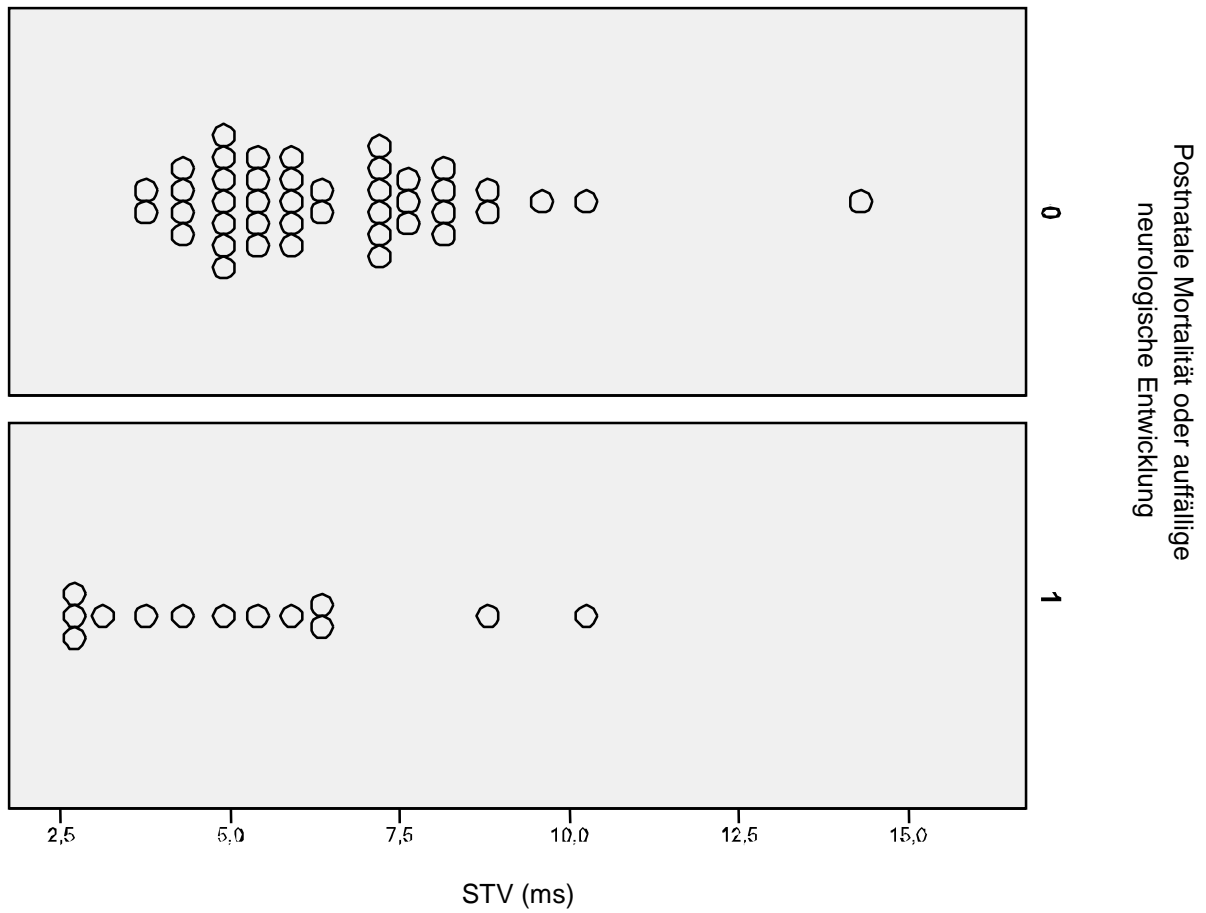
**Tabelle 9:** Antenatale Doppler- und CTG-Parameter in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung in der IUGR-Kohorte

Pränatale Doppler- und CTG-Parameter	Verstorben/ auffällige neurologische Entwicklung	Überleben/ unauffällige neurologische Entwicklung	p-Wert
PI < 95. P. (UA)	2/32 (6,2)	10/78 (12,8)	0,044
PI > 95. P. (UA)	12/32 (37,5)	46/78 (59,0)	0,044
Zero Flow (UA)	6/32 (18,8)	9/78 (11,5)	0,044
Reverse Flow (UA)	12/32 (37,5)	13/78 (16,7)	0,044
> 5. P. (ACM)	14/29 (48,3)	42/73 (57,5)	ns
< 5. P. (ACM)	15/29 (51,7)	31/73 (42,5)	ns
A-Welle positiv (DV)	19/22 (86,4)	47/49 (95,9)	ns
A-Welle Zero (DV)	1/22 (4,5)	0/49 (0)	ns
A-Welle negativ (DV)	2/22 (9,1)	2/49 (4,1)	ns
PI ACM	1,23 ± 0,2	1,39 ± 0,33	0,017
PI DV	1,17 ± 0,68	0,81 ± 0,39	ns
STV (ms)	5,2 ± 2,4	6,5 ± 2,0	0,048
PI UA	2,45 ± 1,21	2,01 ± 0,75	ns
RI C/U	0,75 ± 0,09	0,82 ± 0,16	ns

Angaben als Häufigkeit und Prozent (), p > 0,05 ist signifikant, nicht signifikant (ns), Pulsatility Index (PI), Perzentile (P), Arteria umbilicalis (UA), Arteria cerebri media (ACM), Ductus venosus (DV), Short-term variation (STV), Millisekunden (ms), Resistance Index (RI), cerebroplazentare Ratio (C/U)



**Abbildung 9:** Pulsatility Index (PI) der A. cerebri media (ACM) in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte,  $p < 0,05$



**Abbildung 10:** Short-term variation (STV) in Beziehung zur postnatalen Mortalität und neurologischen Entwicklung der IUGR-Kohorte,  $p < 0,05$ , Millisekunden (ms)

#### 4.6 Lost to follow up der IUGR-Kohorte

Die Gründe für ein fehlendes follow up innerhalb der IUGR-Kohorte nach ein und zwei Jahren sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die häufigsten Gründe für eine fehlende Testung waren bedingt durch mangelhafte Planung sowie Ausscheiden durch Tod.

Tabelle 10: Lost to follow up der IUGR-Kohorte

<b>Gründe einer fehlenden Testung</b>	<b>Häufigkeit n = 78</b>
Keine Testung stattgefunden	47 (60,3)
Verstorben	21 (26,9)
Verzogen	4 (5,1)
Testung abgelehnt	2 (2,7)
Unbekannt	4 (5,1)

Angaben in absoluter Häufigkeit n und Prozent (%)



## 5 Diskussion

### 5.1 Merkmale der Studie und des Patientenkollektivs

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Bedeutung von potentiellen Einflussfaktoren auf das fetale Überleben und die neurologische Entwicklung von intrauterin wachstumsrestringierten Kindern. Dabei wurden neonatale Charakteristika sowie antenatal erhobene Doppler- und CTG-Parameter in die Auswertung eingeschlossen. Zu den Stärken dieser Studie zählt die Betrachtung einer Kohorte von insgesamt 176 IUGR-Feten eines Zentrums unter Einbeziehung aller aktuell klinisch relevanter hämodynamischer und kardiotokegraphischer Parameter. Die Schwächen liegen in dem retrospektiven Studiendesign und der hohen Drop out Rate von 78 Fällen, was die Bildung einer gemeinsamen Gruppe aus verstorbenen und neurologisch auffälligen Kindern bedingte.

Das Studienkollektiv umfasste 226 Neonaten mit einem Geburtsgewicht kleiner der 10. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters. Unter diesen konnten 77,9 % (n = 176) als IUGR und 22,1 % (n = 50) als SGA identifiziert werden. Diese Häufigkeitsverteilung zugunsten der IUGR-Neonaten könnte dabei auf den Schwerpunkt der Universitätskliniken der Charité zu Berlin für Risikoschwangerschaften zurückzuführen sein.

Die Mehrheit der Studienpatientinnen bildeten erstgebärende Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren, die durch eine primäre Sectio caesarea entbunden wurden. Bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von  $29 \pm 3$  SSW lag das mittlere Geburtsgewicht der IUGR-Neonaten bei  $827g \pm 301g$ , wobei 45,5 % dabei ein Gewicht unterhalb der 3. Perzentile aufwiesen. Betrachtet man Studien mit ähnlichem Schwerpunkt, so sind die Populationen bezogen auf die genannten Charakteristika vergleichbar [30, 112].

Mit 44,3 % erscheinen die männlichen Neugeborenen minimal unterrepräsentiert im Verhältnis zu den Zahlen aus vergleichbaren Studien [16, 30, 52].

## 5.2 Morbidität der IUGR-Kohorte

Die Neonaten wiesen postnatal einen Nabelarterien-pH von durchschnittlich  $7,25 \pm 0,09$  auf, was den Ergebnissen der aktuell veröffentlichten TRUFFLE-Studie ( $7,25 \pm 0,08$ ) entspricht. 1,7 % unserer IUGR-Kohorte zeigte dabei einen Na-pH unter 7,0, im Rahmen der TRUFFLE-Studie waren es 1,0 %. Ein deutlich schlechteres Ergebnis erzielten die Neugeborenen unserer Population bezogen auf den Apgar Wert nach fünf Minuten, der im Durchschnitt  $7 \pm 2$  betrug, jedoch bei 40,3 % unter 7 lag. Im Vergleich waren es in der TRUFFLE-Studie lediglich 10 % mit einem Wert kleiner 7. Mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 30+5 SSW (26-32 SSW) und einem Geburtsgewicht von  $1013g \pm 321g$  waren diese Neonaten bei Geburt jedoch über eine Schwangerschaftswoche älter und um fast 200g schwerer als die in unserer Studie betrachteten Neonaten [16].

In einer 2009 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie von Shand et al. wurde als häufigste neonatale Komplikation von IUGR-Neonaten zwischen der 24-32 SSW ( $n = 119$ ) die chronische Lungenerkrankung beschrieben. Sie trat bei insgesamt 26,5 % der Feten mit pathologischen Dopplerindizes der A. umbilicalis auf [113]. Auch in unserer Studie waren die pulmonalen Komplikationen die dominierende Morbidität in der Neonatalperiode, wobei 26,4 % der Neonaten an einer BPD erkrankten. Mit 88,1 % scheint dabei der Anteil der Feten unserer Studie, die pränatal die komplette Lungenreifeinduktion erhalten haben, vergleichsweise hoch (vgl. Shand et al. 2009: 77,5 %; Torrance et al. 2010: 79,4 %). 7,6 % unseres Studienkollektivs entwickelten eine Retinopathie mit dem Schweregrad gleich oder größer 3. Dies ist vergleichbar mit den Zahlen von Shand et al. mit 5,9 %, liegt jedoch deutlich über der Inzidenz aus einer prospektiven Kohortenstudie von Torrance et al. (1,1%) in einer vergleichbaren Population. Das Risiko, eine höhergradige ( $\geq 3$ . Grades) Intraventrikuläre Hämorrhagie zu erleiden, variiert zwischen 0 % und 2,5 % in den zitierten Studien von Torrance et al. und Lees et al. und liegt damit unter unserer Komplikationsrate von 3,5 % [16, 30]. Sowohl Torrance als auch Lees betrachteten dabei ein Kollektiv von Neugeborenen ab 26 SSW. Die Mehrheit (60,0 %,  $n = 3$ ) der in unserer Studie aufgetretenen IVH III° betrafen Kinder, die mit 25 vollendeten SSW entbunden wurden. Insgesamt zwei Kinder zeigten höhergradige IVH (Grad III und Grad IV) nach 26 abgeschlossenen SSW. Die Wahrscheinlichkeit eine IVH unabhängig von ihrem Grad zu erleiden, lag in unserer Studie bei 16,7 %, was vergleichbar mit der Rate von Torrance et al. mit 15,6 % ist.

## 5.3 Mortalität der IUGR-Kohorte

### 5.3.1 Häufigkeit und Todeszeitpunkt

Von 176 lebendgeborenen Kindern starben 21 (10,9 %) in einem Zeitraum von 0-160 Tagen postpartum. Neun (42,9 %) von ihnen starben innerhalb von 72 Stunden, darunter drei Neonaten am Tag ihrer Geburt. In diesen drei Fällen kam es zum Tod durch ein respiratorisches Versagen. Der Todeszeitpunkt der übrigen zwölf Kinder ist über einen Zeitraum bis 160 Tage nach der Geburt gestreut. Betrachtet man das Gestationsalter bei Geburt der postnatal Verstorbenen, so variiert dieses von 24+0 bis 33+3 SSW, wobei 19 Geburten zwischen 24+0 und 27+1 SSW (Median 25+1 SSW) und zwei Geburten nach 32 SSW erfolgten (32+5 und 33+3 SSW). Bei letzterem Fall war die Todesursache nicht eruierbar. Im ersten Fall handelte es sich um eine zwei Tage vor Entbindung aufgenommene Patientin mit ausschließlich erhöhten Dopplerindizes der UA, die nach erfolgter Lungenreifeinduktion bei 33+5 SSW als einzige Patientin der Kohorte vaginal operativ entbunden wurde (APGAR 1/3/3 NapH 7,18 NvpH 7,38). Das Kind verstarb am Tag der Geburt an respiratorischem Versagen.

Im Vergleich zu unserer Studie weist die TRUFFLE-Studie eine deutlich niedrigere Sterblichkeit auf. Mit 5,1 % postnatalen Todesfällen ist die Sterblichkeit nur etwa halb so groß wie in unserer Population. Wie bereits erwähnt, analysierten Lees et al. Neonaten erst ab einem Gestationsalter von 26 SSW. Auch Drop outs durch Tod nach Entlassung der Kinder blieben unerwähnt. Die Gesamtsterblichkeit zwischen 26-27 SSW lag jedoch bei 17 % in der TRUFFLE-Studie und bei 26,5 % in unserer Kohorte. Diese Ergebnisse lassen sich am ehesten durch den standardisierten Aufbau der genannten Studie erklären. Dabei wurde das Patientinnenkollektiv der TRUFFLE-Studie in drei Gruppen randomisiert: die erste Gruppe mit erhöhtem PI des DV, die zweite Gruppe mit pathologischer A-Welle des DV und die dritte Gruppe mit pathologischer STV. Entbunden wurde nach Erreichen pathologischer Grenzwerte entsprechend dem Gestationsalter innerhalb der Gruppe sowie rückversichernd nach gruppenübergreifenden Parametern [16]. Die Überlebensrate von 89,0 % in unserer Studie entspricht den Ergebnissen von Studien wie der von Brodzki et al. 2009 (90 %), Torrance et al. 2010 (86,67 %) und Chalubinski et al. 2012 (87,9 %), welche entsprechend unserer Studie keine standardisierten Vorgaben zum Entbindungszeitpunkt der IUGR-Feten hatten [30, 112, 114].

Auffällig war, dass die Mortalität innerhalb der SGA-Kohorte in unserer Studie mit 20,0 % nahezu doppelt so hoch war wie die innerhalb der IUGR-Gruppe mit 11,9 %. Dies ist kann darin begründet sein, dass die SGA-Feten mit einem Gestationsalter bei Geburt von durchschnittlich  $28 \pm 3$  SSW eine Woche vor den IUGR-Feten entbunden wurden. Der Grund hierfür bleibt jedoch unklar und lässt vermuten, dass die Dopplersonographie der UA als Risikostratifizierung in diesen Fällen versagt haben könnte. Mit einem mittleren Geburtsgewicht von  $812g \pm 284g$  waren die SGA-Neonaten allerdings nur geringfügig leichter als die IUGR-Neonaten mit  $827g \pm 301g$ . Im Vergleich lagen lediglich 22,9 % dabei unter der 3. Perzentile, in der IUGR-Gruppe waren es 45,5 %. Die Hypothese, dass Feten mit einem Geburtsgewicht < der 10. Perzentile und normalen Dopplerindizes der A. umbilicalis ein im Vergleich zu IUGR-Neonaten niedrigeres postnatales Risiko zu versterben haben, konnte in unserem Studienkollektiv nicht bestätigt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Arbeitsgruppen um Figueras et al. durch zwei Kohortenstudien 2008. Sie verglichen zunächst 129 SGA-Neonaten mit normalen Dopplerindizes der UA mit 259 AGA-Kontrollen. Sie zeigten eine signifikant höhere Morbidität und postnatale Mortalität der SGA-Gruppe im Vergleich zur AGA-Kohorte auf. Im gleichen Jahr erfolgte die retrospektive Auswertung bezüglich des Kurzzeitoutcomes von 369 SGA-Neonaten, von denen 70 abnormale Flussmuster der UA aufwiesen und 299 normale Dopplerindizes zeigten. Beide Gruppen hatten eine signifikant höhere Morbidität im Vergleich zu den AGA-Kontrollen [115, 116]. Welche Faktoren das Risikoprofil der SGA-Neugeborenen neben dem niedrigen Geburtsgewicht widerspiegeln und in wie weit die Diskriminierung zwischen SGA und IUGR durch Flussmessungen im Bereich der UA im klinischen Alltag sinnvoll ist, sollte durch weiterführende Studien untersucht werden, wobei an dieser Stelle auf die geringe Fallzahl der verstorbenen SGA-Neonaten unsere Studie (10/50) hingewiesen werden muss.

### **5.3.2 Einflussfaktoren auf die Mortalität**

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen den großen Effekt, den das Gestationsalter, der Kopfumfang sowie das Geburtsgewicht auf die neonatale und kindliche Mortalität haben.

Als einzige Faktoren beeinflussen sie die Mortalität unabhängig von fetalen Konditionen, was die Frage nach Prolongation der Schwangerschaft im Bereich der frühen Frühgeburtlichkeit in den Vordergrund rückt.

Wie erwartet konnten wir mit unserer Studie Ergebnisse zahlreicher großer Studien bestätigen, nachdem das Gestationsalter sowie das Geburtsgewicht die zentralen Prediktoren der neonatalen und kindlichen Mortalität sind [8, 30, 117, 118].

Wir konnten weiterhin zeigen, dass Doppleruntersuchungen der A. umbilicalis sowie des Ductus venosus IUGR-Feten mit einem erhöhten Risiko für schwere postnatale Komplikationen identifizieren können.

Dabei sind das vor allem die hochpathologischen Dopplerindizes und Flussmuster der UA und des DV, die eine besondere Schwere der Plazentainsuffizienz bzw. die Grenzen der fetalen Kompensationsbereitschaft beschreiben. Sind ca. 60 % der Plazentagefäße in ihrer Funktion stark eingeschränkt kommt es zu pathologischen enddiastolischen Strömungen der UA (ARED-Flow). In unserer Studie zeigte der PI der UA allein keine Assoziation mit der postnatalen Mortalität betroffener Neonaten und Kinder im Vergleich zu den Überlebenden. Wir konnten jedoch eine signifikant höhere Mortalität feststellen, wenn ARED-Flow vorherrschte. Alle verstorbenen Neonaten wiesen dabei pathologische Dopplerindizes in der UA auf, bei 43,8 % konnten wir zudem einen Reverse-Flow identifizieren. Wurden allerdings das Geburtsgewicht, das Gestationsalter oder der Kopfumfang der Berechnung zugeführt, verlor der ARED-Flow seine signifikante Assoziation zur Mortalität.

Bereits vor 20 Jahren erkannten Karsdorp et al. in einer europäischen Multizenterstudie die Bedeutung des ARED-Flows bei der Identifikation von Feten mit einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion und dessen Assoziation mit einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit [119]. Voßbeck et al. verglichen IUGR-Feten mit ARED-Flow mit AGA-Kontrollen zwischen 25-30 SSW hinsichtlich der Mortalität und Morbidität. In der Risikogruppe starben dabei signifikant mehr Neonaten (35 %) als in der Kontrollgruppe (1 %). Die Sterblichkeit zwischen 26-27 SSW lag bei 35 %, wenn ARED-Flow vorlag. Im Vergleich starben 50,0 % (n = 4) mit den gleichen Voraussetzungen in unserer Studie. Bei der Studie von Voßbeck et al. handelte es sich um eine retrospektive Studie mit einer geringen Fallzahl von n = 80 (IUGR: n = 40, AGA: n = 40), die Gemini in die Beobachtung einbezog [54].

Torrance et al. veröffentlichten in der bereits erwähnten Kohortenstudie Ergebnisse, die auf Grund des gleichen Patientenkollektivs sehr gut mit unserer Studie vergleichbar sind. Sie untersuchten den Einfluss pränatal erhobener Dopplerwerte auf das kurz- und langfristige Outcome betroffener IUGR-Neonaten. Sie kamen zu dem Schluss, dass neben dem Gestationsalter bei Geburt auch ein ARED-Flow in der UA eine Vorhersagekraft bezüglich der neonatalen Sterblichkeit hat. Sie zeigten weiterhin, dass die Gesamtsterblichkeit ebenso wie die neonatale Mortalität durch ein niedriges Geburtsgewicht vorhergesagt werden kann. Diese Ergebnisse konnten wir ebenso wie viele andere Studiengruppen bestätigen [30, 120, 121]. Der beste Prediktor für das Überleben in der Neonatalperiode bietet laut Torrance et al. dabei ein Gestationsalter von über 29+0 SSW bei Geburt [30].

Im Rahmen unserer Studie identifizierten wir 35,7 % der Feten unter den Verstorbenen mit einem brain sparing. Dabei ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen dem PI der ACM oder dem brain sparing mit dem Versterben in der Neonatal- oder Säuglingsperiode nachweisen. Eine aktuelle große Multizenterstudie untersuchte den Einfluss des fetalen brain sparing im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität, wenn eine Intrauterine Wachstumsrestriktion vorlag. Sie fanden ein 11-fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome, welches sie über die Entwicklung einer IVH, NEC, PVL, BPD, Sepsis oder Tod definierten, wenn eine pathologische cerebroplazentare Ratio nachweisbar war. Ein brain sparing war in allen drei Todesfällen (0,3%) dedektiert worden [122]. Allerdings lag der Median des Gestationsalters bei Geburt bei 33 SSW und damit deutlich über dem unseres Kollektivs. In Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen die Auswertungen von Studiengruppen um Ozcan et al. und Baschat et al. 1998 bzw. 2000. Beide Gruppen überprüften durch eine Beobachtungsstudie den Effekt pränatal erhobener Dopplerwerte bei einer IUGR auf das postnatale Kurzzeitoutcome. Beide Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass das fetale brain sparing, definiert über einen PI kleiner zwei SD keinen signifikanten Einfluss auf die perinatale Sterblichkeit hat [8, 123]. Eine Schwäche der Studie von Ozcan et al. liegt in der Definition einer IUGR, wonach sie Feten mit einem AU unterhalb der 5. Perzentile einschlossen, von denen jedoch lediglich 63,2 % der perinatal verstorbenen Neonaten einen pathologischen PI in der UA aufwiesen. Des Weiteren liegt mit 19 eine sehr geringe Fallzahl vor.

Im Gegensatz dazu wählte Baschat die Einschlusskriterien gleich unserer Studie und teilte in drei Pathologien ein: Gruppe eins wies einen pathologischen Dopplerfluss der UA auf, Gruppe zwei zusätzlich einen brain sparing und Gruppe drei pathologische Dopplerindizes des DV. Als einziger Dopplerparameter erreichte dabei, bezogen auf die perinatale Mortalität, der pathologische Fluss im DV statistische Signifikanz. Darin eingeschlossen waren allerdings auch die Totgeburten. Im Unterschied zu unserer Studie untersuchten Baschat et al. IUGR-Feten zwischen 24 und 40 SSW. Im Jahr 2012 führte die Arbeitsgruppe um Chalubinski et al. retrospektiv eine Studie unter dem gleichen Studiendesign wie Baschat et al. mit einer Population von 110 IUGR-Feten durch. Sie wiesen dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, bezogen auf die postnatale Mortalität nach. Elf (12 %) der Neonaten verstarben innerhalb eines Jahres, wobei allein sieben Neonaten der Gruppe drei, ein Neonat der Gruppe zwei und kein Neonat der Gruppe eins innerhalb von sieben Tagen postnatal verstarben [112]. Die Heterogenität der Studienkollektive, der Outcomeparameter und der Ergebnisse erschweren den Vergleich und eine allgemeingültige Aussage zum Nutzen der zerebralen Doppleruntersuchung im Rahmen der Intrauterinen Wachstumsrestriktion. Sein Gebrauch scheint jedoch die positive Vorhersagekraft für das Eintreten peripartaler Komplikationen zu erhöhen [87].

Im Gegensatz zu den vielseitigen Studienergebnissen bezüglich des prädiktiven Potentials der ACM auf die peripartale Mortalität, erscheint die Bedeutung eines pathologischen Blutflusses des Ductus venosus zunehmend klarer und einheitlicher. Bereits vor 20 Jahren erkannte eine Studiengruppe um Kiserud et al. in einer prospektiven Studie mit 38 schwer wachstumsrestringierten Feten die Bedeutung eines pathologischen Blutflusses des DV bei einer IUGR. Eine gesteigerte Pulsatilität während der Vorhofkontraktion (A-Welle) war verbunden mit erhöhten Widerstandsindizes und einem reduzierten EDF in der UA. Alle Fälle von Intrauterinem Fruchttod und 50 % der neonatal Verstorbenen wiesen pathologische Flussmuster im DV auf. Die hohe intrauterine und neonatale Sterblichkeit von insgesamt 29 % erklärt sich in dieser Studie vermutlich durch die Schwere der Intrauterinen Wachstumsrestriktion mit einem Geburtsgewicht von gleich oder kleiner der 2,5. Perzentile [124]. 1998 veröffentlichten Ozcan et al. die bereits erwähnte prospektive Beobachtungsstudie, in der sie die Einflüsse arterieller und venöser fetaler Flussmuster auf die perinatale Sterblichkeit und

die Kurzzeitmorbidity untersuchten. Der ARED-Flow im DV zeigte sich dabei als einziger Parameter, der signifikant mit dem Risiko für einen perinatalen Tod assoziiert war [123]. Wir testeten die Assoziation zwischen der Mortalität in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren postnatal und den Dopplerindizes des DV. Dabei betrachteten wir zum einen den PI und zum anderen den Fluss im Bereich der A-Welle. Der PI des DV war signifikant höher in der Gruppe der verstorbenen Kinder im Vergleich zu den Überlebenden. Gleiches bewiesen wir für einen Zero- oder Reverse-Flow im Bereich der A-Welle. Die Verstorbenen wiesen in 8,3 % (n = 1) einen Zero- und in 25 % (n = 3) einen Reverse-Flow auf. Die Abhängigkeit der neonatalen Sterblichkeit von pathologischen Flussmustern des DV der IUGR-Feten konnte jedoch in der bereits erwähnten Studie von Baschat et al. 2000 nicht bewiesen werden. Signifikant hingegen war die Assoziation der Dopplerindizes des DV mit der intrauterinen Sterblichkeit [8]. Unberücksichtigt bleiben in dieser Untersuchung im Vergleich zu unserer Studie jedoch die nach der Neonatalperiode Verstorbenen. Bestätigt werden unsere Ergebnisse von einer Arbeitsgruppe um Müller et al. In ihrer longitudinalen prospektiven Studie beobachteten sie 35 Feten mit ARED-Flow in der UA. Zwei Feten starben in utero, ein Neonat in der Neonatalperiode und ein Säugling nach 115 Tagen. Sie alle wiesen einen pathologischen Fluss des DV auf [125]. Schwarze et al. resümierten nach einer prospektiven Studie mit 74 IUGR-Feten mit einem Gestationsalter bei Geburt von unter 34 SSW, welche ebenfalls ARED-Flow in der UA zeigten, dass der pathologische Fluss im DV zusammen mit dem Gestationsalter die stärkste Assoziation zum perinatalen Tod hat. Bezogen auf ein neonatales Versterben war in dieser Studie ausschließlich das Gestationsalter signifikant assoziiert [32]. 71,4 % der Verstorbenen unserer Studie starben in der Neonatalperiode (n = 15), 19,1 % (n = 4) danach, in zwei Fällen war kein Todeszeitpunkt eruierbar. Unter Einbeziehung des Gestationsalters, des Geburtsgewichtes und des Kopfumfanges verloren auch diese Dopplerparameter ihre Signifikanz in der Assoziation zur kindlichen Mortalität im Rahmen unserer Studie.

Die durchschnittliche STV in unserem Patientenkollektiv lag in der Gruppe der verstorbenen Neugeborenen pränatal bei  $4,2 \pm 1,6$  ms. Sie war dabei signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe der Überlebenden, jedoch wiederum nicht unabhängig vom Gewicht, Alter und Kopfumfang der Neonaten bei ihrer Geburt.



Bereits Dawes et al., Begründer des computerisierten CTGs, konnten in ihren Studien die Bedeutung der STV unterstreichen. Die Auftretenswahrscheinlichkeit für einen IUFT lag dabei bei 24,1 %, wenn die STV unter 2,6 ms sank. Im Vergleich war bei einer STV von 3,0 ms und darüber kein Fall eines IUFT mehr nachweisbar [35]. In einer prospektiven Multizenterstudie von Bilardo et al. wurde an 70 Feten mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und einem Gestationsalter von mehr als 33 SSW der Einfluss präpartal erhobener Doppler- und STV-Werte auf die perinatale Mortalität und schwere Morbiditäten in der Neonatalperiode getestet. Dabei fanden sie signifikant niedrigere STV-Werte 24 Stunden vor der Entbindung, wenn es zum Tod oder zur Ausbildung einer IVH größer II° bzw. zu einer BPD kam, im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden ohne schwere Morbiditäten. In der multivariaten Analyse verlor die STV ihre Signifikanz, im Gegensatz zum Gestationsalter und einem pathologischen Fluss des DV [120]. Serra et al. bestätigten 2008 eine niedrigere postnatale Überlebensrate von IUGR-Feten, die pränatal eine STV von unter 3,0 ms aufwiesen. Eine absolute Indikation für die Entbindung war eine STV unter 3,0 ms. Es handelte sich dabei um eine retrospektive Kohortenstudie [101].

Hecher et al. resümierten nach Durchführung einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie mit 110 IUGR-Feten, dass die Entbindung bei Auftreten pathologischer Flussmuster im Bereich des DV oder bei pathologischer STV ( $< 5$  ms) indiziert ist. Grund dafür seien eine signifikant höhere perinatale Sterblichkeit von 40 %, wenn beide Parameter ein pathologisches Niveau erreichten (SSW  $< 32$ ), im Vergleich dazu, wenn ein oder beide Parameter im normalen Bereich lagen (13%) [33].

## **5.4 Neurologische Entwicklung der IUGR-Kohorte**

### **5.4.1 Inzidenz der neurologischen Entwicklungsverzögerung**

Ein neurologisches Follow-up konnte von insgesamt 101 Kindern, ehemalige IUGR-Feten, nach ein und/oder zwei Jahren erhoben werden. 17 von ihnen (16,8 %) zeigten dabei stark unterdurchschnittliche neurologische Testergebnisse in einer oder beiden Testungen. Im Durchschnitt erreichten die Kinder ( $n = 93$ ) in den Griffiths Entwicklungsskalen ein Ergebnis von 96,5. Eine stark unterdurchschnittliche Leistung zeigten acht (7,9 %) der getesteten Kinder.

Nach zwei Jahren lag das durchschnittliche Testergebnis der Bayley Scale of Infant Development II bei 91,6 (n = 83), wobei 14,3 % der Kinder (n = 12) mit einer schweren geistigen Beeinträchtigung identifiziert werden konnten.

In der bereits erwähnten prospektiven Beobachtungsstudie von Baschat et al. aus dem Jahr 2009 wurden insgesamt 72 ehemalige IUGR-Feten, definiert über einen AU kleiner der 5. Perzentile und einem UA-PI größer zwei Standardabweichungen, einer neurologischen Untersuchung nach zwei Jahren unterzogen. Dabei zeigten 18,1 % der Kinder eine verzögerte neurologische Entwicklung, definiert über einen BSID II kleiner 70. Dabei fand keine Unterscheidung in kognitive und motorische Skalen statt [52]. Im Vergleich dazu erreichten die Kinder in einer prospektiven Follow-up Studie von Padilla et al. mit ähnlichen Einschlusskriterien wie die unserer Studie ein Testergebnis von 98,8 im Bereich des MDI-II nach einem Jahr. 18,9 % (7/37) zeigten dabei ein Testergebnis, das unter 85 lag und somit auch die milden Beeinträchtigungen einschloss [50]. Ebenso zogen auch Torrance et al. Testergebnisse weniger einer Standardabweichung für die BSID II und weniger zwei Standardabweichungen für den EQ in ihre Auswertung mit ein. Dabei konnten sie insgesamt 23,7 % (37/156) mit einer auffälligen neurologischen Testung nach zwei Jahren identifizieren [30]. Eine vergleichbare Zahl fand die Studiengruppe um von Beckerath et al. 2013. Sie gaben die Rate einer auffälligen neurologischen Entwicklung nach zwei Jahren mit 24,7 % der 146 getesteten Kinder an. Sie schlossen dabei Neonaten mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und pathologischen fetalen Dopplerwerten ein, betrachteten jedoch auch Schwangerschaften mit einem Gestationalalter über 34 SSW [53].

Es wird deutlich, dass die Vergleichbarkeit dieser Daten mit den Ergebnissen unserer Studie auf Grund von unterschiedlich definierten cut offs der genutzten neurologischen Testverfahren sowie unterschiedlich gewählter Zeitpunkte der Testung erheblich erschwert ist.

#### 5.4.2 Einflussfaktoren auf die Neurologische Entwicklung und Mortalität

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen, dass die Grundlagen der neurologischen Entwicklung von Kindern, die einer intrauterinen Mangelversorgung unterlagen, in erster Linie durch die Schwere der Wachstumsrestriktion bestimmt sind und wahrscheinlich multifaktoriell begründet werden. Einflüsse des fetalen Zustandes kurz vor der Entbindung, ausgedrückt durch hämodynamische sowie kardiotokegraphische Parameter, beeinflussen das perinatale ebenso wie das Langzeitoutcome, sind jedoch nicht unabhängig vom Gestationsalter, Geburtsgewicht und Kopfumfang. Vielmehr scheint die präklinische Phase, gekennzeichnet durch ein chronisches, mangelhaftes Sauerstoff- und Nährstoffangebot, das neurologische Entwicklungspotential der Kinder maßgeblich zu beeinflussen [126].

Für die Auswertung fassten wir in einer Gruppe alle verstorbenen Neonaten sowie alle Kinder mit auffälliger neurologischer Entwicklung nach einem und/oder zwei Jahren zusammen.

Dabei konnten wir ebenso wie in der Outcome-Gruppe "Tod" einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem pathologischen enddiastolischen Fluss in der A. umbilicalis und einer unterdurchschnittlichen kognitiven Leistung oder dem Versterben der Kinder nachweisen. 18,8 % der Kinder dieser Gruppe wiesen einen Zero-Flow der UA auf, 37,5 % einen Reverse-Flow (ARED-Flow = 56,3 %). Voßbeck et al. verglichen dazu 40 IUGR-Feten unter 30 SSW mit ARED-Flow mit 40 AGA-Kontrollen. Neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität wiesen die Kinder der ARED-Flow-Gruppe eine signifikant höhere Rate an geistiger Beeinträchtigung auf (44 % versus 25 %). Allerdings konnten sie lediglich bei 16 von 40 Paaren mit einem stark variierenden Alter zwischen 13-91 Monaten (korrigiertes Alter) eine standardisierte neurologische Untersuchung durchführen. Dabei nutzte die Gruppe den MDI des BSID oder die Kauffmann Battery, wobei eine pathologische Testung kleiner/gleich zwei SD angenommen wurde. In der Studie von Voßbeck et al. wurden entgegen unserer Studie insgesamt fünf Geminipare in die Auswertung eingeschlossen, ebenso erfolgte keine Dopplersonographie der AGA-Kontrollen, weswegen physiologische Flusswerte im Bereich der fetalen Gefäße nicht sicher vorausgesetzt werden können [54].

Auch Baschat et al. konnten 2009 in der bereits erwähnten prospektiven Beobachtungsstudie mit 113 Feten eine Assoziation zwischen einer deutlich verzögerten neurologischen Entwicklung nach zwei Jahren und einem REDV der UA nachweisen. Feten mit einem Reverse-Flow wiesen zudem signifikant höhere Raten an Zerebralpareesen sowie Hörstörungen nach zwei Jahren auf und waren auch im Allgemeinen entwicklungsverzögert. Auch nach multipler Regressionsanalyse bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RED-Flow und einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im Zusammenhang mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht als unabhängige Covariablen [52]. Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um Shand et al. in der erwähnten retrospektiven Kohortenstudie im gleichen Jahr zwar eine signifikant höhere Rate an geistiger Beeinträchtigung feststellen, wenn ARED-Flow vorherrschte, im Vergleich zu einem positiven EDF bei normalem oder erhöhtem PI der UA. Nach Hinzuziehen des Gestationsalters war jedoch keine Beziehung zwischen den Dopplerparametern und einer verzögerten neurologischen Entwicklung mehr nachweisbar [113]. Dies entspricht unseren Beobachtungen. Der ARED-Flow verlor in unseren Berechnungen seine Signifikanz in Verbindung zur neurologischen Entwicklung und Mortalität, sobald das Gestationsalter, das Geburtsgewicht oder der Kopfumfang in die Betrachtung einbezogen wurden. Die Studien der beiden Arbeitsgruppen um Baschat und Shand unterscheiden sich hinsichtlich des Studiendesigns, der Fallzahl (113 versus 70), aber vor allem bezüglich des Gestationsalters bei Geburt. Während Shand et al. Neonaten mit einem Gestationsalter zwischen 24-32 SSW betrachtete, schlossen Baschat et al. Kinder ein, die ein durchschnittliches Gestationsalter von 30,4 SSW erreichten. Dieser Vergleich lässt die Hypothese zu, wonach der Einfluss der fetalen Durchblutung der UA auf die spätere neurologische Entwicklung mit steigendem Gestationsalter zunimmt und zunehmend unabhängiger vom Reifegrad der Feten wird. Als cut-off, resümierte Baschat, wäre eine unterdurchschnittliche neurologische Testung bei einem Gestationsalter kleiner 30,4 SSW und einem Geburtsgewicht kleiner 922g zu erwarten [52].

Ein weiteres Ergebnis der Studie von Baschat et al. aus dem Jahr 2009 war der fehlende Einfluss des fetalen brain sparing auf die kindliche neurologische Entwicklung.

Im Gegensatz dazu konnten Figueras et al. in einer Kohortenstudie mit einem vergleichbaren Kollektiv von 62 ehemaligen IUGR-Feten mit einem Gestationsalter unter 34 SSW eine signifikante Assoziation des fetalen brain sparing mit schlechteren Werten in Verhaltenstests, der Aufmerksamkeit sowie der sozialen Interaktion finden [57]. Im Kontrast dazu stehen unsere Ergebnisse, wonach das fetale brain sparing keine signifikante Assoziation mit einer verzögerten neurologischen Entwicklung und der Mortalität hatte. Interessanterweise wiesen die verstorbenen Neonaten und Kinder mit einer auffälligen neurologischen Entwicklung unserer Studie signifikant niedrigere Pulsatilitätsindizes im Bereich der ACM im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. In der großen prospektiven multidisziplinären Beobachtungsstudie von Leppänen et al. mit 258 Very Low Birth Weight-Neonaten war wiederum keine Assoziation zwischen einem niedrigen PI-MCA und einem schwachen neurologischem Outcome (BSID II < -1 SD) nachweisbar. Anders jedoch stellte sich die Beziehung bei einer abnormalen UA-PI/MCA-PI-Ratio dar, wobei lediglich ein Kind einen Bayley score unter 70 erreichte (1 %), Zehn (12 %) Kinder hatten eine milde geistige Beeinträchtigung nach zwei Jahren. Wurde jedoch das zerebrale Volumen, gemessen mittels Magnetresonanztomographie, der multiplen Regressionsanalyse zugefügt, ergaben sich keine signifikanten Assoziationen für die Dopplerparameter mehr [56].

Ähnlich verhielt es sich mit unseren Ergebnissen, wonach die signifikante Assoziation eines niedrigen PI der ACM nach Hinzuziehen der Kopfumfanges, Gestationsalters und Geburtsgewichtes verloren ging. Um diesen Effekt zu minimieren, betrachteten Llurba et al. 2013 eine IUGR-Kohort (n = 209) mit einem Gestationsalter bei Geburt größer 28 SSW bezüglich des Einflusses der zerebralen und umbilicalen Dopplerindizes auf die 18-Monate BSID II-Untersuchung. Sie fanden keine Assoziation pathologischer Dopplerwerte mit einer milden geistigen Entwicklungsverzögerung (BSID II < 85) [121]. Eine allgemeingültige Aussage zur Bedeutung des zerebralen Dopplerbefundes bei einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion zu treffen, ist bei der heterogenen Studienlage erschwert. Es bleiben jedoch Hinweise darauf, dass die Bedeutung der zerebralen Doppleruntersuchung an den umbilicalen Blutfluss, die Schwere der Wachstumsrestriktion sowie das Gestationsalter bei Geburt gebunden zu sein scheint [127].

Der kompensatorischen Phase einer Plazentainsuffizienz folgt die Dekompensation, ausgelöst durch myokardiale Dysfunktionen und klinisch gekennzeichnet durch pathologische Flussmuster und Widerstandsindizes des Ductus venosus. Während die Assoziation zwischen erhöhten Widerständen oder einer pathologischen A-Welle des DV mit einer zunehmenden perinatalen Sterblichkeit gut in Studien belegt werden konnte, sind die Langzeitauswirkungen nur wenig untersucht. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die frühen als auch die späten pathologischen Veränderungen im Bereich des DV nicht mit einer verzögerten neurologischen Entwicklung und Mortalität assoziiert sind. Auch die bereits erwähnten Arbeitsgruppen um Leppänen, Torrance und Baschat et al. konnten dem venösen Doppler keine Bedeutung in Bezug auf eine auffällige neurologische Entwicklung nachweisen [30, 52, 56].

Ebenso wie hämodynamische Veränderungen im DV gelten auch Veränderung der Herzfrequenzvariabilität des Fetus als Zeichen des akuten fetalen Distress [128]. Entsprechend der These, dass die akute fetale Dekompensation unmittelbar vor der Entbindung nicht nur zu einem erhöhten Risiko perinataler Sterblichkeit führt, sondern auch das neurogene Entwicklungspotential des Fetus schmälert, konnten wir eine signifikant niedrigere STV ( $5,2 \pm 2,4$  ms) in der Gruppe der verzögerten neurologische Entwicklung oder Tod, im Vergleich zur Gruppe der überlebenden und sich normal entwickelnden Kinder, feststellen. Nach Hinzuziehen des Gestationsalters, des Geburtsgewichtes und des Kopfumfanges verlor auch dieser Parameter seine Signifikanz. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass Feten, die einem optimierten pränatalen Monitoring auf Grund einer Plazentainsuffizienz zugeführt wurden, in der Regel vor dem Eintreten von gravierenden hypoxischen Hirnschäden entbunden werden. So lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem akuten fetalen Distress unmittelbar vor der Geburt und langfristigen neurologischen Folgeerscheinungen wahrscheinlich nur für besonders schwere Fälle zeigen [30, 58].

## 6 Schlussfolgerung

Die pränatale Identifikation eines wachstumsrestringierten Fetus hat diagnostische und prognostische Relevanz. In 3-5 % aller Schwangerschaften kommt es zu einer Intrauterinen Wachstumsrestriktion auf Grund einer Plazentainsuffizienz. Sie ist mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit, perinataler Mortalität und Morbidität assoziiert. Langfristig zeigen zudem 18-24 % der betroffenen Kinder eine verzögerte neurologische Entwicklung nach zwei Jahren. Da es keine kausale Therapie einer IUGR gibt, verbleibt die zeitgerechte Entbindung als einzige Interventionsmöglichkeit im Rahmen des pränatalen geburtshilflichen Managements. Dabei müssen der intrauterine Versorgungszustand des Fetus gegen die iatrogene Frühgeburtlichkeit abgewogen werden. Anforderungen, die hierbei an die pränatale fetale Zustandsdiagnostik gestellt werden, sind hoch. Idealerweise spiegelt die Untersuchung dabei nicht nur präzise fetales Wohlbefinden oder Distress wider, sondern ist auch mit einem eindeutigen perinatalen Outcome assoziiert. Nichtinvasive pränatale Untersuchungsmethoden, die unter anderem dafür zur Verfügung stehen, sind die Dopplersonographie und die konventionelle und computerisierte Kardiotokographie. Zentraler Gegenstand der Frage nach dem optimalen Entbindungszeitpunkt im Rahmen einer IUGR ist die Identifikation des pränatalen Parameters, der die akute Dekompensation des Fetus eindeutig identifiziert und ein erhöhtes Risiko für die perinatale Mortalität, schwere neonatale Morbiditäten und eine beeinträchtigte neurologische Entwicklung der Kinder vorhersagt. Wir untersuchten zu diesem Zweck retrospektiv an einem Kollektiv aus 176 IUGR-Feten die Korrelation zwischen allen pränatal relevanten fetalen Dopplerparametern sowie der Kurzzeitvariation im Oxford-CTG und der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung der Kinder nach ein und zwei Jahren. Erstmals wurden dabei alle Parameter, die in Europa heute für die Entscheidung über eine Entbindung herangezogen werden, an einem Studienkollektiv bezüglich ihres Einflusses sowohl auf das Kurzzeit- als auch das Langzeitoutcome getestet.

Dabei konnten wir weder für die Dopplerparameter noch für die Kurzzeitvariation im Oxford-CTG eine vom Gestationsalter, Geburtsgewicht und Kopfumfang unabhängige Vorhersagekraft bezüglich der postnatalen Mortalität oder der neurologischen Entwicklung zeigen. Zudem waren normale antenatale Dopplerindizes der A. umbilicalis in unserem Studienkollektiv nicht mit einer niedrigen kindlichen Mortalität assoziiert.

Stattdessen fanden wir eine unerwartet hohe Mortalität der SGA- im Vergleich zu den IUGR-Neonaten.

Während es durchaus Hinweise auf den Nutzen der Dopplerindizes der A. umbilicalis und des Ductus venosus sowie der Kurzzeitvariation im Oxford-CTG zur Risikostratifizierung des perinatalen Kurzzeitoutcome wachstumsrestringierter Kinder gibt, bleibt der Langzeiteinfluss der fetalen Dekompensation umstritten. Bisher gibt es nur wenig Evidenz dafür, dass der fetale Distress vor der Geburt einen signifikanten Einfluss auf die Langzeitentwicklung der Kinder hat [58]. Lediglich eine aktuelle Studie identifizierte einen postnatalen Nabelarterie-pH unter 7,00, als Zeichen einer schweren neonatalen Azidose, als Kofaktor einer verzögerten neurologischen Entwicklung [30]. Häufiger fanden verschiedene Arbeitsgruppen keine Assoziation der Parameter des fetalen Distresses und der kognitiven Langzeitentwicklung der Kinder [129]. Ein Grund für den fehlenden Einfluss akuter Ereignisse im Rahmen der fetalen Dekompensation könnte die chronische intrauterine Mangelversorgung und Hypoxie sein, die das neurogene Entwicklungspotential lange vor der Entbindung mindert [126, 130, 131].

Die heterogene Studienlage macht darüber hinaus deutlich, dass es weder eine einheitliche Definition einer IUGR noch ein übereinstimmendes pränatales Management- und Entbindungskonzept gibt. Vielmehr wird die Entscheidung über die Entbindung nach nationalen Richtlinien und persönlichen Erfahrungen getroffen. Dies scheint Ausdruck der Heterogenität dieser Erkrankung, ihrer Komponenten und des Verlaufes zu sein [11, 31, 132].

Aber auch ein adäquates Monitoring und eine optimierte zeitgerechte Entbindung werden immer durch die extreme Unreife und die chronische Mangelversorgung der IUGR-Feten limitiert sein. Neben einer einheitlichen, klaren Definition einer IUGR und prospektiven Studien, randomisiert nach Wahl des Entbindungszeitpunktes, sollte daher auch auf die frühzeitige Risikostratifizierung und Prävention der Plazentainsuffizienz und der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen hingewiesen werden.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Bano R, Mushtaq A, Adhi M, Asim N, Afzal N. Incidence and outcome of small for gestational age fetuses: an experience from a secondary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2013 Nov;63(11):1422-4.
2. Bonds DR, Mwape B, Kumar S, Gabbe SG. Human fetal weight and placental weight growth curves. A mathematical analysis from a population at sea level. *Biol Neonate.* 1984;45(6):261-74.
3. Ali A, Ara I, Sultana R, Akram F, Zaib MJ. Comparison of perinatal outcome of growth restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014 Jul-Sep;26(3):344-8.
4. Marconi AM, Ronzoni S, Vailati S, Bozzetti P, Morabito A, Battaglia FC. Neonatal morbidity and mortality in intrauterine growth restricted (IUGR) pregnancies is predicated upon prenatal diagnosis of clinical severity. *Reprod Sci.* 2009 Apr;16(4):373-9.
5. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy DC, Snijders RM, et al. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 Mar 1;2(2):80-3.
6. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):34 e1-9.
7. Reed KL, Anderson CF, Shenker L. Changes in intracardiac Doppler blood flow velocities in fetuses with absent umbilical artery diastolic flow. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Sep;157(3):774-9.
8. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Oct;16(5):407-13.
9. Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaidis KH, Visser GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Aug;98(8):820-3.
10. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):295-302.
11. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Feb;19(2):140-6.
12. Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Jan;7(1):68-83.
13. Salihagic-Kadic A, Medic M, Jugovic D, Kos M, Latin V, Kusan Jukic M, et al. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia--implications for the prevention of brain damage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Jul;19(7):387-96.
14. Snijders RJ, Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jan;166(1 Pt 1):22-7.

15. Guaran RL, Wein P, Sheedy M, Walstab J, Beischer NA. Update of growth percentiles for infants born in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994 Feb;34(1):39-50.
16. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400-8.
17. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Mar;174:41-5.
18. Baschat A, Galan H, Ross M, Gabbe S. Intrauterine Growth Restriction. In: Galan H, editor. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 6th ed. Philadelphia: PA: Elsevier Saunders; 2012.1312: p. 706-739.
19. Gembruch U, Baschat AA, Harman CR. Diagnostik und fetale Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. *Gynäkologe, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.* 2001;34:S. 1128-37.
20. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):950-5.
21. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):66-71.
22. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004 Oct;9(5):387-94.
23. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Nov;297(5):R1477-85.
24. Mousa HA, Alfirovic Z. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J.* 2001 Apr;42(2):135-45.
25. Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Nov;167(5):1219-24.
26. Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Apr;83(2):137-42.
27. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403-7.
28. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb;168(2):547-55.
29. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Apr;32(4):348-54.
30. Torrance HL, Bloemen MC, Mulder EJ, Nikkels PG, Derks JB, de Vries LS, et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):171-7.
31. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):290 e1-6.

32. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jun;25(6):573-9.
33. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):564-70.
34. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Sep;165(3):515-23.
35. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):673-8.
36. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):750-6.
37. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr 2:1-5.
38. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet.* 2006 Apr 29;367(9520):1421-31.
39. Lipsett J, Tamblyn M, Madigan K, Roberts P, Cool JC, Runciman SI, et al. Restricted fetal growth and lung development: a morphometric analysis of pulmonary structure. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Dec;41(12):1138-45.
40. Maritz GS, Cock ML, Louey S, Suzuki K, Harding R. Fetal growth restriction has long-term effects on postnatal lung structure in sheep. *Pediatr Res.* 2004 Feb;55(2):287-95.
41. Lin Y, Lechner AJ. Surfactant content and type II cell development in fetal guinea pig lungs during prenatal starvation. *Pediatr Res.* 1991 Mar;29(3):288-91.
42. Khodapanahandeh F, Khosravi N, Larijani T. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *Turk J Pediatr.* 2008 May-Jun;50(3):247-52.
43. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983 Jul 28;309(4):204-9.
44. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr;92(4):529-34.
45. Ann Wy P, Rettiganti M, Li J, Yap V, Barrett K, Whiteside-Mansell L, et al. Impact of intraventricular hemorrhage on cognitive and behavioral outcomes at 18 years of age in low birth weight preterm infants. *J Perinatol.* 2015 Feb 5. online publication at <http://www.nature.com/jp/journal/vaop/ncurrent/full/jp2014244a.html> doi:10.1038/jp.
46. Calisici E, Eras Z, Oncel MY, Oguz SS, Gokce IK, Dilmen U. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Nov p:1-6.
47. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1148-55.

48. Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, Sallam A, Al Zaben A, Al Namshan M, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(2):125-30.
49. Many A, Fattal-Valevski A, Leitner Y. Neurodevelopmental and cognitive assessment of 6-year-old children born growth restricted. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Apr;89(1):55-6.
50. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011 Mar 25;1382:98-108.
51. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2004 Jul;56(1):132-8.
52. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):44-50.
53. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Feb;208(2):130 e1-6.
54. Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F. Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr.* 2001 Feb;160(2):128-34.
55. McCowan LM, Pryor J, Harding JE. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):1069-75.
56. Leppanen M, Ekholm E, Palo P, Maunu J, Munck P, Parkkola R, et al. Abnormal antenatal Doppler velocimetry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):178-85.
57. Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, Arranz A, Illa M, Botet F, et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):288-94.
58. Kaukola T, Rasanen J, Herva R, Patel DD, Hallman M. Suboptimal neurodevelopment in very preterm infants is related to fetal cardiovascular compromise in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):414-20.
59. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Feb;37(2):191-5.
60. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1344S-52S.
61. Bonnar J, Sheppard BL. The physiological changes in the vascular supply of the human placenta - a scanning and transmission electron microscopy study [proceedings]. *J Physiol.* 1976 Dec;263(2):282P.
62. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974 Jul;81(7):497-511.

63. Sheppard BL, Bonnar J. Scanning electron microscopy of the human placenta and decidual spiral arteries in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974 Jan;81(1):20-9.
64. Bonnar J, Daly L, Sheppard BL. Changes in the fibrinolytic system during pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 1990 Jul;16(3):221-9.
65. Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(5):443-6.
66. Salafia CM, Vintzileos AM, Silberman L, Bantham KF, Vogel CA. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol.* 1992 May;9(3):179-84.
67. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Oct;161(4):1055-60.
68. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Jan;92(1):23-30.
69. Wilcox GR, Trudinger BJ, Cook CM, Wilcox WR, Connelly AJ. Reduced fetal platelet counts in pregnancies with abnormal Doppler umbilical flow waveforms. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):639-43.
70. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Aug;28(2):143-9.
71. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Dec;10(6):493-503.
72. Griffin D, Bilardo K, Masini L, Diaz-Recasens J, Pearce JM, Willson K, et al. Doppler blood flow waveforms in the descending thoracic aorta of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 Oct;91(10):997-1006.
73. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr;166(4):1262-70.
74. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaidis K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995 Jan 1;91(1):129-38.
75. Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Rasanen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Sep;183(3):726-31.
76. Shiva R, Maryam R, Hajie B. Cardiac troponin T levels of umbilical cord in neonates with abnormal fetal heart rate. *Iran J Pediatr.* 2013 Feb;23(1):85-8.
77. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333-7.
78. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988 Jun;15(2):237-63.
79. Larciprete G, Valensise H, Di Pierro G, Vasapollo B, Casalino B, Arduini D, et al. Intrauterine growth restriction and fetal body composition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Sep;26(3):258-62.

80. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 1992 Dec;80(6):1030-8.
81. Snijders RJ, De Courcy-Wheeler RH, Nicolaides KH. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. *Prenat Diagn.* 1994 Dec;14(12):1101-5.
82. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):135-40.
83. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28(6):802-8.
84. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Mar;7(3):182-8.
85. Todros T, Sciarrone A, Piccoli E, Guiot C, Kaufmann P, Kingdom J. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):499-503.
86. Fogarty P, Beattie B, Harper A, Dornan J. Continuous wave Doppler flow velocity waveforms from the umbilical artery in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 1990;18(1):51-7.
87. Senat MV, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Dec;42(8):941-65.
88. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan;162(1):115-20.
89. Ozeren M, Dinc H, Ekmen U, Senekayli C, Aydemir V. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Jan;82(1):11-6.
90. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):160-7.
91. Tchirikov M, Hecher K, Deprest J, Zikulnig L, Devlieger R, Schroder HJ. Doppler ultrasound measurements in the central circulation of anesthetized fetal sheep during obstruction of umbilical-placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):656-61.
92. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus--a Doppler study. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18(1):33-7.
93. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Dec;28(7):890-8.
94. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):277-84.

95. Ghosh GS, Fu J, Olofsson P, Gudmundsson S. Pulsations in the umbilical vein during labor are associated with increased risk of operative delivery for fetal distress. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Aug;34(2):177-81.
96. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: at<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD007863.pub3>
97. Figueras F, Albela S, Bonino S, Palacio M, Barrau E, Hernandez S, et al. Visual analysis of antepartum fetal heart rate tracings: inter- and intra-observer agreement and impact of knowledge of neonatal outcome. *J Perinat Med.* 2005;33(3):241-5.
98. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. System 8000: computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med.* 1991;19(1-2):47-51.
99. Vindla S, James D, Sahota D. Computerised analysis of unstimulated and stimulated behaviour in fetuses with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Mar;83(1):37-45.
100. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):969-74.
101. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG.* 2008 Aug;115(9):1101-7.
102. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. The advantages of computerized fetal heart rate analysis. *J Perinat Med.* 1991;19(1-2):39-45.
103. Savitz DA, Terry JW, Jr., Dole N, Thorp JM, Jr., Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1660-6.
104. Geirsson RT. Ultrasound instead of last menstrual period as the basis of gestational age assignment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991 May 1;1(3):212-9.
105. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, et al. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *J Pregnancy.* 2012;2012:839656.
106. Dudenhausen JW, Michael Obladen WP, Vetter K. *Praktische Geburtshilfe.* 21 ed. Berlin: Dudenhausen, J.W.; 2011.474 p.55
107. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med.* 1974 Jun;67(6 Pt 1):447-9.
108. Pourcelot L. Application cliniques de l'examen Doppler transcutane. *Velocimetrie ultrasonore Doppler.* INSERM. 1974;34:213-40.
109. Brandt I, Sticker EJ. [Significance of age correction in premature infants]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1991 Jan;139(1):16-21.
110. Brandt I, Sticker EJ. *GES Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren.*,2 ed. Göttingen: Hogrefe-Verlag; p 5-33
111. Bayley N. *Bayley II Bayley Scales of Infant Development Deutsche Fassung.* Deutsche Fassung. 2 ed: Reuner, G. & Rosenkranz, J. Frankfurt/M.; 2008.
112. Chalubinski KM, Repa A, Stammler-Safar M, Ott J. Impact of Doppler sonography on intrauterine management and neonatal outcome in preterm fetuses with intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Mar;39(3):293-8.

113. Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;49(1):52-8.
114. Brodzki J, Morsing E, Malcus P, Thuring A, Ley D, Marsal K. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):288-96.
115. Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):34-8.
116. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG.* 2008 Apr;115(5):590-4.
117. da Silva FC, de Sa RA, de Carvalho PR, Lopes LM. Doppler and birth weight Z score: predictors for adverse neonatal outcome in severe fetal compromise. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:15.
118. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1240-5.
119. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994 Dec 17;344(8938):1664-8.
120. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):119-25.
121. Llurba E, Baschat AA, Turan OM, Harding J, McCowan LM. Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Apr;41(4):383-9.
122. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):288 e1-5.
123. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL, Copel JA, Mari G. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jul;12(1):39-44.
124. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Mar 1;4(2):109-14.
125. Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Sep;81(9):860-6.
126. Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):136-42.



127. van den Broek AJ, Kok JH, Houtzager BA, Scherjon SA. Behavioural problems at the age of eleven years in preterm-born children with or without fetal brain sparing: a prospective cohort study. *Early Hum Dev.* 2010 Jun;86(6):379-84.
128. Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ, Zonneveld MF, Morssink LP. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. *Early Hum Dev.* 1993 Jan;31(3):195-208.
129. Huseman D, Metze B, Walch E, Buhner C. Laboratory markers of perinatal acidosis are poor predictors of neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2011 Oct;87(10):677-81.
130. Arduini D, Rizzo G, Caforio L, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S. Behavioural state transitions in healthy and growth retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1989 Jun;19(3):155-65.
131. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Computerized analysis of behavioural states in asymmetrical growth retarded fetuses. *J Perinat Med.* 1988;16(4):357-63.
132. Mari G, Hanif F, Drennan K, Kruger M. Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med.* 2007 Nov;26(11):1469-77; quiz 79.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henriette Lehmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse von pränatalen Dopplerparametern und des Oxford-CTGs bei Feten mit Intrauteriner Wachstumsrestriktion hinsichtlich der postnatalen Mortalität und der neurologischen Entwicklung“ 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](http://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

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Henriette Lehmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Bamberg C, Faensen A, Lehmann H, Berns M, Metze B, Bühler C, Henrich W, *Does the prenatal multivessel Doppler ultrasound and computerised fetal heart tracing in early-onset IUGR predict the neonatal mortality and long-term neurodevelopment*, ISUOG 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona September 2014:

Retrospektive Erhebung und deskriptive Auswertung des Primärdatensatzes, welcher die Merkmalsbeschreibung der Population (maternal und fetal) und der Parameter aus Doppler- und CTG-Untersuchungen umfasste. Die Datensammlung erfolgte durch systematische Durchsicht der geburtshilflichen und neonatologischen Patientenakten und Datenbanken durch die Doktorandin. Herleitung des Studiendesigns und der Fragestellung innerhalb der Arbeitsgruppe durch Literaturrecherche und Beratung im Rahmen der statistischen Analyse der Primärdaten.

Publikation 2: Bamberg C, Faensen A, Lehmann H, Berns M, Metze B, Bühler C, Henrich W, *Retrospektive Analyse fetaler Dopplerparameter und Oxford CTG in Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion hinsichtlich des kindlichen Kurz- und Langzeitoutcome*, 38. Dreiländertreffen der SGUM / DEGUM / ÖGUM, Innsbruck Oktober 2014:

Retrospektive Erhebung und deskriptive Auswertung des Primärdatensatzes, welcher die Merkmalsbeschreibung der Population (maternal und fetal) und der Parameter aus Doppler- und CTG-Untersuchungen umfasste. Die Datensammlung erfolgte durch systematische Durchsicht der geburtshilflichen und neonatologischen Patientenakten und Datenbanken durch die Doktorandin. Herleitung des Studiendesigns und der Fragestellung innerhalb der Arbeitsgruppe durch Literaturrecherche und Beratung im Rahmen der statistischen Analyse der Primärdaten. (Primärdatensatz entspricht Publikation 1).

Publikation 3: Faensen A, Lehmann H, Metze B, Berns M, Bühler C, Henrich W, Bamberg C, *Retrospektive Auswertung fetaler Dopplerparameter und des Oxford CTG bei Lebendgeburten mit einer schweren, frühen intrauterinen Wachstumsrestriktion bezüglich des kindlichen outcome*, 39. Dreiländertreffen der SGUM / DEGUM / ÖGUM, Davos September 2015:

Retrospektive Erhebung und deskriptive Auswertung des Primärdatensatzes, welcher die Merkmalsbeschreibung der Population (maternal und fetal) und der Parameter aus Doppler- und CTG-Untersuchungen umfasste. Die Datensammlung erfolgte durch systematische Durchsicht der geburtshilflichen und neonatologischen Patientenakten und Datenbanken durch die Doktorandin (Primärdatensatz entspricht Publikation 1).

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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



## Publikationsliste

### Posterpräsentation mit Abstraktveröffentlichung

Bamberg C, Faensen A, Lehmann H, Berns M, Metze B, Bühler C, Henrich W, *Does the prenatal multivessel Doppler ultrasound and computerised fetal heart tracing in early-onset IUGR predict the neonatal mortality and long-term neurodevelopment*, ISUOG 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona September 2014

### Vortragspräsentation mit Abstraktveröffentlichung

Bamberg C, Faensen A, Lehmann H, Berns M, Metze B, Bühler C, Henrich W, *Retrospektive Analyse fetaler Dopplerparameter und Oxford CTG in Feten mit Intrauteriner Wachstumsrestriktion hinsichtlich des kindlichen Kurz- und Langzeitoutcome*, 38. Dreiländertreffen der SGUM / DEGUM / ÖGUM, Innsbruck Oktober 2014

### Abstrakt akzeptiert

Faensen A, Lehmann H, Metze B, Berns M, Bühler C, Henrich W, Bamberg C, *Retrospektive Auswertung fetaler Dopplerparameter und des Oxford CTG bei Lebendgeburten mit einer schweren, frühen Intrauterinen Wachstumsrestriktion bezüglich des kindlichen outcome*, 39. Dreiländertreffen der SGUM / DEGUM / ÖGUM, Davos September 2015

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Christian Bamberg für die Überlassung des Themas und die ausdauernde Betreuung meiner Dissertation bedanken. Bei Dr. med. Anne Lena Faensen bedanke ich mich darüberhinaus für die enge Zusammenarbeit, den fachlichen Austausch und die Motivation. Ein besonderer Dank gilt Angela Haesner für ihr Engagement und Boris Metze für seine unermüdliche Ausdauer und Geduld.