DISSERTATION

Entwicklung und Validierung eines pränatalen Risikoscores zur Vorhersage einer Schulterdystokie auf Basis fetaler Ultraschalldaten und maternaler Daten

Development and validation of an antenatal risk score for prediction of shoulder dystocia based on fetal ultrasound data and maternal data

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antonia Margarete Schütz

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Ute Schäfer-Graf

Datum der Promotion: 29.11.2024

<u>Inhaltsverzeichnis</u>

T.	ABELI	LENVERZEICHNIS	III
A	BBILD	OUNGSVERZEICHNIS	IV
Α	BKÜR	ZUNGSVERZEICHNIS	V
1	EIN	LEITUNG	9
	1.1	DEFINITION UND INZIDENZ DER SCHULTERDYSTOKIE	9
	1.2	KOMPLIKATIONEN DER SCHULTERDYSTOKIE	9
	1.2	1 Neonatale Komplikationen	9
	1.2	2 Maternale Komplikationen	11
	1.3	RISIKOFAKTOREN FÜR SCHULTERDYSTOKIE	11
	1.3	1 Pränatale Risikofaktoren	11
	1.3	2 Intrapartale Risikofaktoren	14
	1.3	3 Risikofaktoren basierend auf fetaler Biometrie	15
	1.4	PRÄDIKTION UND PRÄVENTION DER SCHULTERDYSTOKIE	15
	1.5	FRAGESTELLUNG	16
2	ME	THODIK	17
	2.1	STUDIENKOLLEKTIV	17
	2.2	ENTWICKLUNG DES RISIKOSCORES	18
	2.3	BEWERTUNG UND VALIDIERUNG DES SCORES	19
	2.4	STATISTISCHE ANALYSE	20
3.	. ER	GEBNISSE	21
	3.1	STUDIENKOLLEKTIV	21
	3.2	ENTWICKLUNG DES RISIKOSCORES	24
	3.3	PRÄDIKTIVE FÄHIGKEIT DES RISIKOSCORES	25
	3.4	VALIDIERUNG DES RISIKOSCORES	25
	3.5	RISIKOKATEGORIEN	26
4.	. DIS	KUSSION	29
	4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	29
	4.2	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE IM KONTEXT DER AKTUELLEN FORSCHUNG	29
	4.3	KLINISCHE BEDEUTUNG	32

4.4	AUSBLICK FÜR DIE ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	33
4.5	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE	34
5. SC	HLUSSFOLGERUNGEN	36
LITERA	ATURVERZEICHNIS	37
EIDES	STATTLICHE VERSICHERUNG	40
ANTEII	SERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	41
AUSZU	G AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	43
DRUC	(EXEMPLAR DER PUBLIKATION	44
LEBEN	SLAUF	52
КОМРІ	ETTE PUBLIKATIONSLISTE	54
DANKS	SAGUNG	55

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Maternale und fetale Charakteristika beider Kohorten	Seite 23
Tabelle 2	Entwicklung des Risikoscores basierend auf der multi- variaten Regressionsanalyse in der Entwicklungskohorte	Seite 24
Tabelle 3	Risikokategorien mit Inzidenz für Schulterdystokie und NNT abhängig vom Risikoscore	Seite 27

Abbildungsverzeichnis iv

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 ROC-Kurven für die Entwicklungskohorte (a) und Seite 25 Validierungskohorte (b) mit jeweils der Fläche unter der Kurve (AUC) für den Risikoscore sowie die einzelnen eingeschlossenen Risikofaktoren Abbildung 2 Kalibrierungskurve in der Validierungskohorte: Seite 26 Übereinstimmung zwischen vorhergesagtem Risiko für Schulterdystokie abhängig vom Risikoscore und tatsächlich beobachtetem Risiko für Schulterdystokie Abbildung 3 Schulterdystokie-Inzidenzen (%) für jede Risiko-Seite 28 kategorie in der Gesamtkohorte. Farbliche Kennzeichnung entsprechend der klinischen Interpretationsvorschläge der Risikokategorien

Abkürzungsverzeichnis

AC Bauchumfang (abdominal circumference)

AC-HC Differenz zwischen Bauch- und Kopfumfang

BMI Body mass index

DM Diabetes mellitus

EFW sonographisches Schätzgewicht (estimated fetal weight)

EK Entwicklungskohorte

GDM Gestationsdiabetes (gestational diabetes mellitus)

HC Kopfumfang (head circumference)

HIE hypoxische ischämische Enzephalopathie

LGA large for gestational age (Gewicht >90. Perzentile)

NNT number needed to treat

ROC Receiver operating characteristic

SD Schulterdystokie

SSW Schwangerschaftswoche

VK Validierungskohorte

Zusammenfassung

Die Schulterdystokie (SD) ist ein geburtsmedizinischer Notfall, der potenziell lebensbedrohliche Konsequenzen für Mutter und Kind verursachen kann. Obwohl bereits einige Risikofaktoren wie z.B. fetale Makrosomie oder Diabetes mellitus für eine SD beschrieben wurden, bleibt die Vorhersage einer SD schwierig. Das Ziel dieser Studie war die Entwicklung und Validierung eines Risikoscores für SD ausschließlich basierend auf pränatal erhobenen Daten.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, welche Entbindungen in drei Kliniken in Berlin berücksichtigt. Zur Durchführung der Studie wurden zwei Kohorten, eine Entwicklungskohorte (EK: 2014-2017) und eine Validierungskohorte (VK: 2018-2020), mit diesen Einschlusskriterien erhoben: Einlingsschwangerschaften mit vaginaler Geburt in Schädellage ab ≥ 37+0 Schwangerschaftswochen, welche maximal zwei Wochen vor Geburt eine vollständige fetale Biometrie erhalten hatten. Zur Entwicklung eines Risikoscores wurden mittels multivariater Regressionsanalyse in der EK unabhängige Prädiktoren für SD ermittelt. Basierend auf den Odds ratios (OR) wurde anschießend ein Risikoscore entwickelt. Diskrimination und Kalibrierung des Risikoscores wurden mittels der area under the curve (AUC) der receiver operating characteristic (ROC) Kurven bzw. des Hosmer-Lemeshow-Tests überprüft.

Die EK umfasste 7396 Entbindungen mit einer SD-Inzidenz von 0,91% (67/7296), die VK beinhaltete 7965 Entbindungen mit einer SD-Inzidenz von 1,0% (80/7965). Als unabhängige Prädiktoren für SD in der EK erwiesen sich: Sonographisches Schätzgewicht (EFW) \geq 4250 g (OR 4,27; p=0,002), Differenz von Bauch- zu Kopfumfang (AC-HC) \geq 2,5 cm (OR 3,96; p<0,001) und Diabetes mellitus (OR 2,18; p=0,009). Basierend auf den OR wurde ein Risikoscore entwickelt: EFW \geq 4250 g = 2 Punkte, AC-HC \geq 2,5 cm = 2 Punkte, DM= 1 Punkt. Der Risikoscore zeigte sowohl in der EK als auch in der VK eine moderate Diskrimination (ROC AUC=0,69; p<0,001 bzw. ROC AUC=0,71; p<0,001) und gute Kalibrierung (Hosmer-Lemeshow Test: p=0,466 bzw. p=0,167). Basierend auf dem Risikoscore wurden sechs verschiedene Risikokategorien gebildet: Mit null Risikopunkten zeigte sich eine SD-Inzidenz von 0,5% und eine Number needed to treat von 189 (NNT; Anzahl Sectiones, um eine SD zu verhindern). Mit 5 Risikopunkten lag die SD-Inzidenz dagegen bei 25% und die NNT bei 4. 40,8 % aller Entbindungen mit SD traten ohne einen dieser Risikofaktoren auf.

6

Basierend auf unserem Risikoscore sollte für Entbindungen mit ≤ 2 Risikopunkten aufgrund der hohen NNT eher keine präventive Sectio empfohlen werden. Bei einer Risikopunktzahl ≥ 4 Punkten kann eine präventive Sectio in Erwägung gezogen werden. Der vorliegende Risikoscore bietet eine geeignete Datenbasis, um Patientinnen anhand ihrer individuellen Risikofaktoren unterschiedlichen Risikokategorien zuzuordnen und somit die individuelle Beratung hinsichtlich des angestrebten Geburtsmodus mithilfe einfach zugänglicher Informationen zu verbessern.

Abstract

Shoulder dystocia (SD) is an obstetrical emergency during delivery with potentially severe complications for mother and child. Although some risk factors such as fetal macrosomia or diabetes mellitus have been previously described, SD is still difficult to predict. The aim of this study was therefore the development and validation of a risk score for prediction of SD solely based on antenatally obtainable data.

A retrospective study of deliveries in three tertiary centers in Berlin was conducted. We created two different cohorts, the derivation cohort (DC: 2014-2017) and the validation cohort (VC: 2018-2020) with the following inclusion criteria: singleton pregnancy, vaginal delivery in cephalic presentation at ≥ 37+0 weeks gestation and fetal biometry data available within two weeks of delivery. For development of the risk score a multivariate regression analysis in the DC was conducted to determine independent risk factors for SD. Based on their Odds Ratios (OR) a risk score was developed. Discrimination and calibration of the score were measured by the receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC) and the Hosmer-Lemeshow-Test, respectively.

The DC consisted of 7396 deliveries with 0.91 % SD incidence (67/7396), the VC of 7965 deliveries with 1.0% SD incidence (80/7965). Independent risk factors in the DC were: Estimated fetal weight (EFW) \geq 4250 g (OR 4.27, p=0.002), difference of abdominal- to head circumference (AC-HC) \geq 2.5 cm (OR 3.96, p<0.001), and diabetes mellitus (DM) (OR 2.18, p=0.009). Based on these OR a risk score was developed: EFW \geq 4250 g = 2 points, AC-HC \geq 2.5 cm = 2 points, DM= 1 point. The risk score predicted SD for both DC and VC with moderate discriminatory ability (ROC AUC=0.69, p<0.001; ROC AUC=0.71,

p<0.001) and good calibration (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit, p=0.466; p=0.167), respectively. Based on the risk score we developed six different risk categories: The group with zero score points had a 0.5% SD incidence and Number needed to treat of 189 (NNT; number of Cesarean deliveries to avoid 1 case of SD); with 5 score points the SD incidence was 25% and the NNT 4. 40.8% of the SD cases occurred without any of these risk factors.

Based on our risk score in pregnancies with a score \leq 2 Cesarean delivery to prevent SD should not be recommended due to the high NNT. In contrast, in patients with a score of \geq 4 Cesarean delivery may be considered. The developed risk score for SD provides data to assign pregnancies to individual risk categories based on their individual risk factors present. Therefore, it may act as a supplemental tool for the clinical decision-making regarding mode of delivery based on easily obtainable information.

1.1 Definition und Inzidenz der Schulterdystokie

Die Schulterdystokie ist ein geburtshilflicher Notfall mit potenziell schwerwiegenden Folgen für Mutter und Kind. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 0,3-3,0% aller Geburten angegeben (1), wobei diese Streuung auch in der uneinheitlichen Definition der Schulterdystokie begründet ist. Die am weitesten verbreitete Definition der Schulterdystokie ist die des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Diese beschreibt Schulterdystokie als eine auf eine regelrechte Kopfgeburt folgende verzögerte Schulterentwicklung, welche die Anwendung von zusätzlichen geburtshilflichen Manövern, über den vorsichtigen axialen Zug am fetalen Kopf hinaus, notwendig macht (2). Es besteht ein Missverhältnis des kindlichen Rumpfes zum Geburtskanal bzw. eine Fehleinstellung des kindlichen Rumpfes im maternalen Becken. Prinzipiell können hierbei zwei unterschiedliche Pathomechanismen unterschieden werden: Bei einer Schulterdystokie infolge eines hohen Schultergeradstands kommt es nach regelrechter Kopfgeburt nicht zur regelrechten Drehung der Schultern in den Querstand, sodass sich die anteriore Schulter an der Symphyse verkeilt. Klinisch zeigt sich ein sogenanntes turtle-Phänomen, dies beschreibt die Retraktion des bereits geborenen fetalen Kopfes in die Vulva. Hiervon abzugrenzen ist die Schulterdystokie infolge eines tiefen Schulterquerstands, bei dem sich die Schulterbreite nach Eintritt ins kleine Becken nach erfolgter Kopfgeburt nicht in den tiefen Schultergeradstand dreht, sodass die Schultern gegen den längsovalen Beckenausgang fixiert werden (3).

1.2 Komplikationen der Schulterdystokie

Die Schulterdystokie ist sowohl mit einem höheren Risiko für maternale als auch neonatale Komplikationen assoziiert.

1.2.1 Neonatale Komplikationen

Die Prävalenz von neonatalen Komplikationen wird in der Literatur uneinheitlich berichtet. Eine mögliche Erklärung ist die uneinheitliche Dokumentation des Auftretens von neonataler Morbidität in den betrachteten Studien. Weiterhin existieren nur wenige Studien mit

9

konsequentem Langzeit-follow-up zur Evaluation insbesondere persistierender neonataler Schädigungen.

Die häufigste neonatale Komplikation ist die brachiale Plexusparese. Unterschieden wird hierbei die Erb-Duchenne-Parese (obere Plexusparese), welche die Segmente C5-C6 betrifft und zu ca. 80% vorliegt, von anderen Formen der Plexusparese wie beispielsweise der Klumpke-Parese (untere Plexusparese, C8-Th1), der vollständigen Plexusparese oder einer Parese der mittleren Plexusanteile (4). Einem Review von über 15 Studien zufolge kommt es durchschnittlich in bis zu 20% aller Schulterdystokie-Fälle zu einer transienten brachialen Plexusparese (1). Das Risiko für eine Persistenz einer Plexusparese ist dagegen schwierig zu beziffern, da nur in wenigen Studien ein ausreichendes follow-up durchgeführt wurde und zudem die Definition einer vollständigen Rückbildung einer Plexusparese uneinheitlich ist (2). So berichteten manche Autoren von einer vollständigen Restitutio ad integrum in über 80% der Fälle, andere wiederum von weniger als 50% (5). Weiterhin ist die Wahrscheinlichkeit für eine Wiederherstellung der funktionellen Fähigkeiten von der Art und Lokalisation der Nervenschädigungen abhängig – so besteht bei einer Läsion der Nervenwurzen C5-C6 eine deutlich bessere Chance auf eine funktionelle Wiederherstellung als bei einer Läsion der Nervenwurzeln C8-Th1 (5). Gelegentlich kommt es auch begleitend zu funktionellen Beeinträchtigungen wie beispielsweise einer Horner-Trias, Diaphragmaparese oder einer Parese des N. laryngeus recurrens (4).

Weitere neonatale Komplikationen infolge einer Schulterdystokie sind kindliche Frakturen, insbesondere die Claviculafraktur und die Humerusfraktur. Die Inzidenz der Claviculafraktur wird je nach Quelle mit ca. 5-10% angegeben, das Risiko einer Humerusfraktur mit ca. 1-4% (4). Hierbei zeigen diese neonatalen Frakturen meist eine sehr gute Heilungstendenz ohne weitere orthopädische oder neurologische Residuen (1).

Der Zusammenhang zwischen der Art und Anzahl der durchgeführten geburtshilflichen Manöver und dem Auftreten von neonatalen Komplikationen war bereits Gegenstand einiger Studien, die jedoch uneinheitliche Ergebnisse berichteten. So konnte Gherman et al. keinen Einfluss der Anwendung von Manövern mit direkter fetaler Manipulation bezüglich der Inzidenz der genannten neonatalen Komplikationen zeigen (6). Andere Studien zeigten wiederum ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von neonatalen Komplikationen mit steigender Anzahl der angewendeten geburtshilflichen Manöver (7).

Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die fetale Asphyxie mit potenziell daraus resultierender hypoxischer ischämischer Enzephalopathie (HIE) (7, 8). Eine Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer HIE und dem zeitlichen Abstand zwischen Kopf- und Schulterentwicklung bzw. der Notwendigkeit von >5 Manövern (9). Eine andere Studie, welche 56 neonatale Todesfälle im Zusammenhang mit einer Schulterdystokie analysierte, kam wiederum zu dem Ergebnis, dass in 47% aller Fälle das Zeitintervall zwischen Kopf- und Schulterentwicklung <5 Minuten und nur in 20% der Fälle > 10 Minuten betrug (10). Dementsprechend diskutierten die Autoren als mögliche Erklärung, dass das Risiko einer HIE nicht allein von der Dauer einer Schulterdystokie abhängig ist, sondern auch durch andere Mechanismen wie die eingeschränkte cerebrale Blutversorgung durch Kompression des fetalen Halses oder eine exzessive vagale Stimulation beeinflusst wird (10).

1.2.2 Maternale Komplikationen

Die häufigsten maternalen Komplikationen sind postpartale Blutungen sowie höhergradige Dammverletzungen (8). Gherman et al berichtete in einer Analyse von 236 Schulterdystokie-Fällen über postpartale Blutungsereignisse in 11% und viertgradige Dammverletzungen in 3,8% der Fälle, wobei diese Komplikationen unabhängig von den angewendeten geburtshilflichen Manövern auftraten (11).

Weiterhin kommt es auch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Symphysenrupturen, vaginalen oder cervikalen Lazerationen, seltener auch zu Harnblasenatonien oder Uterusrupturen, wobei diese insbesondere im Zusammenhang mit invasiven geburtshilflichen Manövern auftreten (8). Außerdem sollte auch die psychische Belastung der Mutter durch eine stattgehabte Schulterdystokie in der postpartalen Versorgung Berücksichtigung finden.

1.3 Risikofaktoren für Schulterdystokie

1.3.1 Pränatale Risikofaktoren

Diverse pränatale Eigenschaften und Gegebenheiten wurden bezüglich ihres Einflusses auf das Risiko einer Schulterdystokie untersucht und beschrieben, die Ergebnisse in der Literatur zeigen sich allerdings teilweise heterogen.

Weitgehende Einigkeit besteht bezüglich der fetalen Makrosomie, welche weitläufig als wichtigster Risikofaktor für eine Schulterdystokie gilt (1). Viele Studien konnten bislang einen signifikanten Zusammenhang zwischen steigendem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Schulterdystokie nachweisen: So zeigten Michelotti et al. in einer Analyse von fast 50.000 Geburten für ein Geburtsgewicht von 3000-3500g eine OR von 0,33 (95% CI 0,29–0,36; p<0,001), für eine Geburtsgewicht von 4500-5000g dagegen eine OR von 8,60 (95% CI 7,24–10,22; p<0,001) (7). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Gupta et al., welche einen Anstieg der Inzidenz von 0,1% bei einem Geburtsgewicht <3500g auf 10,3% bei einem Geburtsgewicht >4500g zeigen konnten (12). Vetterlein et al. zeigten in einer Analyse einer Teilpopulation der vorliegenden Studie ein signifikant höheres Risiko für Schulterdystokie bei einem Geburtsgewicht ≥4250g (13). Dennoch kommt es auch in Abwesenheit fetaler Makrosomie zum Auftreten einer Schulterdystokie. So traten in der Studie von Gupta et al. 41% aller Schulterdystokie-Fälle bei einem Geburtsgewicht <4000g auf (12), sodass das kindliche Geburtsgewicht zwar einen wichtigen Risikofaktor darstellt, zur alleinigen Risikostratifizierung einer Schulterdystokie jedoch nicht ausreichend scheint.

Das Vorliegen eines maternalen Diabetes mellitus, sowohl als Gestationsdiabetes als auch als präexistenter Diabetes mellitus, hat sich ebenfalls in diversen Studien als Risikofaktor für eine Schulterdystokie erwiesen. So zeigten Tsur et al. in einer Analyse von über 200.000 Geburten beispielweise ein signifikant höheres Risiko für eine Schulterdystokie bei Vorliegen eines maternalen Diabetes (OR 1,8 (95% CI 1,4-2,3); p<0,01) (14). Auch Ouzounian et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen, in einer multivariaten Analyse zeigte sich das Vorliegen einer maternalen Diabetes-Erkrankung als unabhängiger Risikofaktor (OR 3,05 (95% CI 2,10-4,41; p<0,01) (15). Langer et al. kamen in einer Analyse von rund 75.000 Geburten zu dem Ergebnis, dass bei Stratifizierung nach Geburtsgewicht das Vorliegen einer maternalen Diabetes-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für eine Schulterdystokie einherging – so zeigte sich bei einem Geburtsgewicht >4500g ein nahezu doppelt so hohes Risiko einer Schulterdystokie für Diabetikerinnen im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen (33% vs. 16%, p<0,01) (16). Auch Vetterlein et al. zeigten bei einem Geburtsgewicht ≥4250g ein höheres Risiko für Schulterdystokie bei zusätzlichem Vorliegen eines maternalen Diabetes mellitus (1,8% vs. 6,7 %, p= 0,028) (13). Das Vorliegen einer maternalen Diabetes-Erkrankung stellt somit einen eigenständigen Risikofaktor dar, der nicht nur über die Begünstigung einer fetalen Makrosomie das Risiko einer Schulterdystokie erhöht. Vielmehr wird auch die Beeinflussung der fetalen Konstitution durch die veränderte Stoffwechsellage im Rahmen einer maternalen Diabetes-Erkrankung als mögliche Ursache hierfür diskutiert (16).

Der Einfluss eines vor der Schwangerschaft existenten maternalen Übergewichts bzw. einer maternalen Adipositas auf das Risiko einer Schulterdystokie wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben. So zeigte sich maternale Adipositas ohne begleitenden Diabetes mellitus in einer großen Studie mit über 45.000 analysierten Entbindungen nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine Schulterdystokie (OR 0,9 (95% CI 0,5-1,6)) (17). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Tsur et al., welche maternale Adipositas in einer multiplen Regressionsanalyse ebenfalls nicht als unabhängigen Risikofaktor für Schulterdystokie identifiziert haben (14). Eine Metaanalyse, welche insgesamt mehr als 2 Millionen Entbindungen einschloss, kam dagegen zu dem Ergebnis, dass mütterliches Übergewicht bzw. Adipositas mit einem erhöhten Risiko für eine Schulterdystokie einhergehen (OR 1,63 (95% CI 1,33-1,99)). Weiterhin zeigte sich bei Differenzierung zwischen BMI-Klassen außerdem, dass ein höherer BMI auch mit einem höherem Risiko für Schulterdystokie einherging (18).

Zudem wird diskutiert, ob der nachgewiesene Effekt auf das Risiko einer Schulterdystokie durch präexistentes maternales Übergewicht nicht auch zumindest teilweise auf die höhere Rate der fetalen Makrosomie in dieser Population zurückzuführen ist (14, 17).

Auch eine übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft wird als Risikofaktor für eine Schulterdystokie diskutiert. Die Empfehlungen bezüglich der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sind heterogen, in Deutschland werden hierbei zumeist die Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) hinzugezogen, welche sich gestaffelt nach dem BMI vor Eintritt der Schwangerschaft richten (19). In einer aktuellen multizentrischen Studie zeigte sich eine Gewichtszunahme über die Empfehlungen des IOM hinaus assoziiert mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Schulterdystokie (OR 1,74 (95% CI 1,41-2,14)) (20).

Eine vorangegangene Entbindung mit Schulterdystokie wurde ebenfalls als Risikofaktor für das Auftreten einer erneuten Schulterdystokie beschrieben. So zeigte eine Metaanalyse von über 30.000 Schulterdystokien eine Inzidenz von 1,54% in der Normalbevölkerung, hingegen eine Inzidenz von 12% für Schwangere mit vorangegangener Schulterdystokie, entsprechend einer OR von 8,25 (95% CI, 7,77 - 8,76) (21).

Auch eine Multiparität wird von einigen Studien im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine Schulterdystokie diskutiert. So zeigten Overland et al. in einer großen multizentrischen Studie eine positive Korrelation von Parität und Schulterdystokie-Risiko. Multiparität erwies sich jedoch nicht als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer Schulterdystokie (22).

1.3.2 Intrapartale Risikofaktoren

Auch verschiedene intrapartale Faktoren werden bezüglich ihres Einflusses auf das Auftreten einer Schulterdystokie diskutiert:

Der Einfluss einer protrahierten Austreibungsperiode auf das Risiko einer Schulterdystokie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So zeigte sich in einem Vergleich von 276 Schulterdystokie-Fällen mit 600 Kontroll-Fällen kein signifikanter Unterschied des Schulterdystokie-Risikos in Abhängigkeit eines protrahierten Geburtsverlaufs, ebenso wenig in einer Subanalyse der Schwangerschaften mit Diabetes mellitus oder fetaler Makrosomie (23). In einer multivariaten Regressionsanalyse von 45 Fällen mit brachialer Plexusparese erwies sich das Vorliegen einer protrahierten Austreibungsphase dagegen als unabhängiger Risikofaktor (24). Eine kürzlich durchgeführte multizentrische Studie, welche über 100.000 Entbindungen einschloss, konnte keinen signifikanten Einfluss einer protrahierten Austreibungsperiode auf das Auftreten einer Schulterdystokie nachweisen (25).

Weiterhin ist die Durchführung einer vaginal operativen Entbindung als Risikofaktor für eine Schulterdystokie beschrieben worden. In einer großen Studie mit über 6000 analysierten Schulterdystokie-Fällen zeigte sich ein nahezu zweifach erhöhtes Risiko (OR 1,94; p<0.001) für das Auftreten einer Schulterdystokie bei vaginal operativer Entbindung (26). Belfort et al. zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss einer vaginal operativen Entbindung auf das Risiko einer Schulterdystokie (OR 3,6 (95% CI 1,8–7,6); p<0,01) (27). Auch in der Studie von Gupta et al. erwies sich eine vaginal operative Entbindung als einziger unabhängiger intrapartaler Risikofaktor für eine Schulterdystokie (12). Während in den meisten Analysen nicht zwischen Vakuumextraktion und Entbindung mittels

Forceps unterschieden wird zeigten einige Studien ein höheres Schulterdystokie-Risiko bei Entbindung mittels Vakuumextraktion (22).

Auch bezüglich des Einflusses einer Geburtseinleitung auf das Risiko einer Schulterdystokie liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. So kamen McFarland zu dem Ergebnis, dass eine Geburtseinleitung einen Risikofaktor für eine Schulterdystokie darstellt (23), stratifizierten jedoch nicht nach der Indikation zur Geburtseinleitung, weshalb die beiden Studiengruppen nur bedingt vergleichbar erscheinen. Andere Studien bezüglich Risikofaktoren einer Schulterdystokie können wiederum keinen signifikanten Einfluss einer Einleitung feststellen (12, 22). Ein Cochrane Review aus 2016 kam sogar zu dem Ergebnis, dass eine Geburtseinleitung bei Frauen mit V.a. fetale Makrosomie das Risiko einer Schulterdystokie senken kann (OR 0,60 (95% CI 0,37-0,98)) (28).

1.3.3 Risikofaktoren basierend auf fetaler Biometrie

Ein Schwerpunkt unserer Studie lag in der Berücksichtigung sonographisch geschätzter fetaler Maße als mögliche Risikofaktoren für eine Schulterdystokie, da diese insbesondere zur pränatalen Risikoevaluation geeignet erscheinen. Ihre Relevanz ergibt sich aus der Annahme, dass die sonographisch geschätzten fetalen Größenverhältnisse einen Schluss auf die tatsächlichen Größenverhältnisse zulassen. Betrachtet wird hierbei zum einen das sonographisch erhobene fetale Schätzgewicht (EFW), welches als Indikator für das Vorliegen einer fetalen Makrosomie dienen soll. Die Reliabilität eines solchen sonographischen Schätzgewichts bezüglich der Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Geburtsgewicht wird in der Literatur jedoch kritisch diskutiert (4, 15). Zum anderen werden aber auch fetale Maße wie der fetale Kopf- und Bauchumfang (HC bzw. AC) und insbesondere die Differenz aus Bauch- und Kopfumfang (AC-HC) hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Risikos für Schulterdystokie diskutiert. So kamen zum Beispiel Endres et al. zu dem Ergebnis, dass das Risiko für eine Schulterdystokie bei einer Differenz von Bauch- zu Kopfumfang >5cm signifikant höher ist (OR 7,3 (95% CI 1,6–33,3); p=0,010) (29).

1.4 Prädiktion und Prävention der Schulterdystokie

Auch wenn bereits einige Risikofaktoren identifiziert worden sind, bleibt die Prädiktion einer Schulterdystokie weiterhin schwierig (4, 12).

Die prädiktive Power der einzelnen Risikofaktoren ist oft nicht ausreichend, um eine Risikoquantifizierung für das Eintreten einer Schulterdystokie zu ermöglichen. In vielen Fällen tritt zudem eine Schulterdystokie auf, ohne dass vorher auch nur einer der genannten Risikofaktoren vorliegt (12). Daher muss in der klinischen Praxis die Entscheidung für oder gegen eine primäre Sectio basierend auf der Präsenz einzelner Risikofaktoren kritisch abgewogen werden.

Die meisten Studien, welche sich mit der Prädiktion des Risikos für eine Schulterdystokie beschäftigen, verwenden das tatsächliche Geburtsgewicht als Indikator für eine fetale Makrosomie - dieser Parameter wird jedoch erst postpartal bekannt und ist somit für eine pränatale Risikoevaluation ungeeignet. Die aktuellen Richtlinien der ACOG empfehlen die Erwägung einer präventiven Sectio zur Vermeidung einer Schulterdystokie ab einem sonographischen Schätzgewicht von über 4500g bei Diabetikerinnen bzw. über 5000g bei Nicht-Diabetikerinnen (2). Auch wenn gezeigt werden konnte, dass das Risiko für eine Schulterdystokie eindeutig mit steigendem Geburtsgewicht ansteigt, kommt es jedoch sowohl bei normalem Geburtsgewicht zur Schulterdystokie als auch Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über 4500g ohne Schulterdystokie geboren werden (1, 7, 12). In der individuellen Entscheidung bezüglich des Entbindungsmodus muss somit immer das Risiko einer Schulterdystokie mit der Anzahl potenziell vermeidbarer Sectiones aufgewogen werden.

1.5 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war es, in einer großen Kohorte Risikofaktoren für eine Schulterdystokie zu identifizieren. Basierend auf diesen Risikofaktoren wurde dann ein pränataler Risikoscore entwickelt und anschließend in einer separaten Kohorte validiert. Ein weiteres Ziel war zudem eine einfache Anwendbarkeit im klinischen Alltag durch ein möglichst einprägsames Design.

Der in dieser Studie entwickelte Risikoscore soll eine pränatale Abschätzung des individuellen Risikos für eine Schulterdystokie ermöglichen. Dabei soll auch untersucht werden, ob die Vorhersage einer Schulterdystokie durch die Kombination von Risikofaktoren verbessert werden kann.

2 Methodik

2.1 Studienkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie an drei Berliner Geburtskliniken (Charité Virchow Klinikum, St. Joseph Krankenhaus, Vivantes Klinikum Neukölln), welche insbesondere bezüglich der Therapie eines Diabetes mellitus in der Schwangerschaft vergleichbare klinische Standards verwenden (30). Das Votum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin lag vor (Eth-33/16).

Zur Durchführung dieser Studie wurden zwei voneinander unabhängige Studienkohorten mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien erstellt, eine Entwicklungskohorte und eine Validierungskohorte. Die Entwicklungskohorte, bestehend aus Entbindungen zwischen 1. Januar 2014 und 1. Januar 2017, wurde von unserer Forschungsgruppe vorab untersucht. So nahmen Vetterlein et al. (13) eine Analyse hinsichtlich unabhängiger Risikofaktoren für Schulterdystokie im diesem Patientinnenkollektiv vor. Hieran anknüpfend wurde eine Validierungskohorte zur Durchführung der vorliegenden Studie erstellt. Diese schloss Entbindungen zwischen 01. Januar 2018 und 30. Juni 2022 ein, um in der Analyse möglichst aktuelle Daten berücksichtigen zu können.

Eingeschlossen wurden Einlingsschwangerschaften in Schädellage mit vaginaler Entbindung am Termin (37+0 bis 42+0 SSW), welche innerhalb maximal zwei Wochen vor Entbindung eine Ultraschalluntersuchung mit vollständig vorliegender fetaler Biometrie erhalten hatten.

Ausgeschlossen wurden Frauen <18 Jahre sowie Frauen mit unvollständigem Datensatz, insbesondere bezüglich Diabetes mellitus, BMI vor der Schwangerschaft oder fehlender sonographischer Bestätigung des Entbindungstermins im ersten Trimenon. Eine bereits stattgehabte Schulterdystokie war kein Ausschlusskriterium, auch wenn diesen Frauen in der klinischen Praxis häufig eine Entbindung per primärer Sectio angeboten wird. Allerdings ist der Versuch einer vaginalen Entbindung, insbesondere bei gutem neonatalen Outcome bei der vorangegangenen Entbindung mit Schulterdystokie, dennoch möglich, sodass diese Fälle nicht aus unserer Studie ausgeschlossen wurden.

Die Patientinnendaten wurden aus den Krankenhausinformationssystemen (SAP, iMed, ORBIS) der jeweiligen Kliniken erhoben und anschließend durch sonographische Daten

aus dem Ultraschallprogramm ViewPoint bzw. Clindata und mit den Angaben aus den Geburtenbüchern der jeweiligen Klinik abgeglichen bzw. ergänzt.

Folgende Parameter wurden in die Datenbank aufgenommen: maternales Alter, Parität, Gestationsalter, Präsenz eines Diabetes mellitus, BMI vor der Schwangerschaft, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Einleitung der Geburt, Entbindungsmodus, Auftreten einer Schulterdystokie inklusive angewendete geburtshilfliche Manöver sowie sonographische Daten inkl. Schätzgewicht, Kopf- und Bauchumfang.

Die Definition und das klinische Management der Schulterdystokie war an allen drei Kliniken vergleichbar. Eine Schulterdystokie wurde erst dann diagnostiziert und zusätzliche Manöver angewandt, wenn die spontane Rotation des Kopfes nach Kopfgeburt auch nach den nächsten Wehen ausblieb und mindestens eine Minute vergangen war. Die Durchführung des McRoberts Manövers wurde ebenfalls als ein solches Manöver gewertet. Bis zum Verstreichen von 60 Sekunden nach Kopfgeburt war das geburtsmedizinische Personal angewiesen, die vorgenommenen Maßnahmen auf den sanften axialen Zug am fetalen Kopf simultan zum Pressen der Mutter zu beschränken. Aktiver oder kräftiger Zug am fetalen Kopf sollte zur Reduktion des Schulterdystokie-Risikos vermieden werden (31).

Das Vorliegen einer maternalen Adipositas war definiert als ein BMI ≥ 30 kg/m² vor Beginn der Schwangerschaft. Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde zusätzlich analog zu den Empfehlungen der IOM je nach Ausgangs-BMI bewertet und entsprechend dieser Kategorien analysiert. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde in präexistierenden Diabetes mellitus Typ I oder Typ II und Gestationsdiabetes mit diätetischer Therapie oder Insulintherapie unterschieden.

Das sonographische Schätzgewicht wurde nach der Hadlock IV Formel, basierend auf Kopfumfang, Bauchumfang und Femurlänge, berechnet (32).

2.2 Entwicklung des Risikoscores

Zur Entwicklung des Risikoscores wurde zunächst eine univariate Analyse zur Ermittlung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten einer Schulterdystokie in der Entwicklungskohorte durchgeführt. Für die kontinuierlichen Parameter "sonographisches Schätzgewicht" sowie "Differenz von Bauch- zu Kopfumfang" und "Quotient von Kopf- zu Bauchumfang" wurden diejenigen Grenzwerte verwendet, die sich in der bereits

vorangegangenen Analyse durch Vetterlein et al. als signifikant hinsichtlich des Schulterdystokie-Risikos erwiesen hatten (13), um diese in kategorielle Variablen zu transformieren. Somit ergaben sich anschließend folgende kategoriellen Variablen: EFW≥4250g, AC-HC≥2,5cm, HC/AC <0,95. Anschließend wurden alle kategoriellen Variablen, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied (p<0,25) zwischen Entbindungen mit und ohne einer Schulterdystokie aufwiesen, in eine multivariate schrittweise logistische Regressionsanalyse nach Wald eingeschlossen. Variablen mit einem Signifikanzniveau p<0,05 galten als geeignet zur Diskrimination bezüglich des Auftretens einer Schulterdystokie und wurden somit in das Modell des Risikoscores als Risikofaktoren mit aufgenommen.

Zur Entwicklung eines Risikoscores wurde nun jedem dieser Risikofaktoren ein definierter Punktwert zugewiesen. Ziel war die Vergabe von ganzzahligen Punktwerten, um eine einfache Handhabung im klinischen Alltag zu ermöglichen. Hierzu wurden die Odds Ratios der einzelnen Risikofaktoren in Relation zueinander gesetzt, die niedrigste Odds Ratio galt hierbei als Referenzwert = 1. Anschließend wurden die so errechneten Quotienten auf die nächste ganze Zahl aufgerundet, um ein Score-Modell basierend auf ganzzahligen Punktwerten zu kreieren. Auf Basis dieses Risikoscores konnte nun jedem einzelnen Fall in beiden Kohorten in Abhängigkeit der individuell vorhandenen Risikofaktoren eine spezifische Punktzahl zugewiesen werden. Die Höhe der Punktzahl korreliert hierbei positiv mit dem Risiko für das Auftreten einer Schulterdystokie. Der Risikoscore wurde anschließend auf alle Fälle in beiden Kohorten angewandt.

2.3 Bewertung und Validierung des Scores

Zur Bewertung der prädiktiven Fähigkeit des Risikoscores wurden die folgenden statistischen Gütekriterien überprüft:

Die Diskrimination der Scores wurde anhand der Berechnung von ROC-Kurven (receiver operating characteristic) bzw. der entsprechenden Flächen unter der Kurve (area unter the curve, AUC) bewertet. Weiterhin erfolgte die Durchführung eines t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der Score-Punktzahl zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie, die Effektgröße wurde mithilfe Cohen's d analysiert. Außerdem erfolgte die Berechnung der Number needed to treat (NNT) für jede Risikoscore-

Punktzahl, wobei diese der Anzahl an Sectiones, welche für das Verhindern einer Schulterdystokie notwendig wären, entspricht.

Die Kalibrierung, also die Übereinstimmung von tatsächlich beobachtetem Risiko und vorhergesagtem Risiko des Risikoscores, wurde anhand des Hosmer-Lemeshow-Tests überprüft.

Zur Überprüfung der Validität wurde der Risikoscore auf eine unabhängige Validierungskohorte angewandt und ebenfalls hinsichtlich der Diskrimination und Kalibrierung mit o.g. Verfahren untersucht. Außerdem wurde eine Kalibrierungskurve zum Vergleich von vorhergesagtem Risiko und tatsächlich beobachtetem Risiko in der Validierungskohorte angefertigt.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden in Excel pseudonymisiert erhoben und in anonymisierter Form statistisch ausgewertet. Dazu wurde IBM SPSS Statistik 25.0 und Excel 2021 verwendet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Variablen mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen, der Vergleich von kategoriellen Variablen wurde mithilfe von Pearson's Chi-Quadrat Test oder dem Fisher-Yates-Test (für kleine Stichproben n<5) durchgeführt. Für die univariate Analyse in der Entwicklungskohorte galt ein Signifikanzniveau von p<0,25. In der anschließend durchgeführten multivariaten schrittweisen logistischen Regressionsanalyse galten Variablen mit p<0,05 als signifikant und wurden somit in der Erstellung des Risikoscore-Modells berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus zwei Kohorten, deren deskriptive Charakteristika im folgenden Abschnitt erläutert werden:

Die Entwicklungskohorte (EK) umfasste nach Anwendung aller Ein- uns Ausschlusskriterien 7396 Entbindungen, von denen in 67 Fällen eine Schulterdystokie auftrat, die Inzidenz lag somit bei 0,91%. Die Validierungskohorte (VK) umfasste dagegen 7965 Entbindungen, von denen in 80 Fällen eine Schulterdystokie auftrat, was einer Inzidenz von 1,0% entspricht. Maternale sowie fetale Charakteristika für beide Kohorten, jeweils unterteilt in Fälle mit und ohne Schulterdystokie, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Im Vergleich zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie erwies sich die Parität in beiden Kohorten als nicht signifikant. Hinsichtlich des maternalen Alters in der EK sowie des Gestationsalters in beiden Kohorten ergaben sich knapp signifikante Unterschiede zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie. Bezüglich einer bereits stattgehabten Schulterdystokie in einer vorherigen Entbindung ergab sich in der EK kein signifikanter Unterschied, in der VK lag der Anteil von Frauen mit bereits stattgehabten Schulterdystokie signifikant höher in der Gruppe mit Schulterdystokie (3,75% vs. 0,1%, p<0,001). In beiden Kohorten hatten Gebärende, bei denen eine Schulterdystokie auftrat, signifikant häufiger einen Diabetes mellitus als solche ohne Schulterdystokie (EK: 22,4% vs. 11,6%, p=0,006; VK: 30,0% vs. 15,6%, p<0,001). Bei Betrachtung der unterschiedlichen Genese der Diabetes-Erkrankung ergab sich ebenfalls in beiden Kohorten eine signifikant höhere Rate an präexistentem Diabetes mellitus in Fällen mit Schulterdystokie (EK: 4,5% vs. 0,9%, p=0,023; VK: 7,5% vs. 0,8%, p<0,001). Für die Präsenz eines Gestationsdiabetes ergaben sich Unterschiede zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie, die jedoch in beiden Kohorten knapp das Signifikanzniveau verfehlten (EK: 17,9% vs. 10,7%, p=0,059; VK: 14,8% vs. 22,5%, p=0,054).

Der maternale BMI zeigte sich in beiden Kohorten signifikant höher in Fällen mit Schulterdystokie. Bei Betrachtung der Rate von maternaler Adipositas ergab sich in der EK kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie (14,9% vs. 11,3%, p=0,349). In der VK lag bei Fällen mit Schulterdystokie dagegen signifikant häufiger eine maternale Adipositas vor (26,3% vs. 12,7%, p<0,001). Der Parameter Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zeigte sich in beiden Kohorten nicht signifikant

unterschiedlich zwischen Fällen mit und ohne Schulterdystokie. Bei Betrachtung einer Gewichtszunahme über die Empfehlungen des IOM hinaus zeigte sich in der EK ebenfalls kein signifikanter Unterschied. In der VK trat eine solche Gewichtszunahme bei Fällen mit Schulterdystokie signifikant häufiger auf (56,3% vs. 42,0%, p=0,01).

Bezüglich einer Geburtseinleitung zeigten sich in beiden Kohorten keine signifikanten Unterschiede. Die Durchführung einer vaginal operativen Entbindung zeigte sich in der EK nicht als signifikant. In der VK wurde eine vaginal operative Entbindung in Fällen mit Schulterdystokie signifikant häufiger durchgeführt (26,3% vs. 15,7%, p=0,01).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer Schulterdystokie zeigten sich für beide Kohorten für das Geburtsgewicht, dieses war bei Fällen mit Schulterdystokie sowohl in der EK (4030±494g vs. 3447±54g, p<0,001) als auch in der VK (4051±504g vs. 3449±456g, p<0,001) signifikant höher als bei Fällen ohne Schulterdystokie.

Betrachtet man die sonographischen fetalen Daten, so weisen die Fälle mit Schulterdystokie in beiden Kohorten ein signifikant höheres Schätzgewicht, eine signifikant größere Differenz von Bauch- zu Kopfumfang und einen signifikant geringeren Quotienten von Kopf- zu Bauchumfang auf. Auch für die bereits prädefinierten Grenzwerte für das sonographische Schätzgewicht, die Differenz von Bauch- zu Kopfumfang und den Quotienten von Kopf- zu Bauchumfang zeigen sich signifikante Unterschiede in beiden Kohorten: so wiesen Fälle mit Schulterdystokie signifikant häufiger ein Schätzgewicht ≥4250g (EK: 9,0% vs. 1,2%, p<0,001; VK: 11,3% vs. 1,1%, p<0,001), eine Differenz von Bauch- zu Kopfumfang ≥2,5cm (EK: 43,3% vs. 14,3%, p<0,001; VK: 52,5% vs. 13,5%, p<0,001) und einen Quotienten von Kopf- zu Bauchumfang <0,95 (EK: 52,2% vs. 33,4%, p<0,001; VK: 62,5% vs. 25,2%, p<0,001) auf.

Hinsichtlich des neonatalen Outcomes zeigte sich für beide Kohorten, dass sowohl ein Nabelschnurarterien-pH <7,0 als auch eine Verlegung in die Neonatologie bei Fällen mit Schulterdystokien signifikant häufiger auftraten. Es traten keine perinatalen oder neonatalen Todesfälle auf.

<u>Tabelle 1:</u> Maternale und fetale Charakteristika beider Kohorten

	Entwicklungskohorte(n=7396)		Validierungskohorte (n=7965)			
	Nicht-SD (n=7329) SD (n=67) p-Wert (n=7885)		Nicht-SD	SD (n=80)	p-Wert	
Alter ^a	30,5±5,5	32 ±4,9	0,023	30,8 ± 5,7	31,2 ± 5,8	0,535
Parität ^a	1,8±1,1	2±1,5	0,145	1,9 ± 1,2	2,1 ± 1,2	0,104
Z.n. Schulterdystokie b	0,1 (6)	0 (0)	0,815°	0,1 (11)	3,75 (3)	0,001°
BMI vor der Schwan- gerschaft(kg/m²) a	24,1±4,8	25,9 ±6,3	0,02	24,4 ± 4,9	26,2 ± 6,0	0,008
BMI ≥ 30 kg/m ^{2 b}	11,3 (827)	14,9 (10)	0,349	12,7 (1002)	26,3 (21)	<0,001
DM ^b	11,6 (849)	22,4 (15)	0,006	15,6 (1232)	30,0 (24)	<0,001
Präexistenter DMb	0,9 (64)	4,5 (3)	0,023 °	0,8 (65)	7,5 (6)	<0,001°
GDM [♭]	10,7 (785)	17,9 (12)	0,059	14,8 (1167)	22,5 (18)	0,054
Gewichtszunahme (kg) ^a	14±5,9	14,1±6	0,924	13,5 ± 5,9	14,4 ± 6,4	0,193
Gewichtszunahme >IOM ^b	46,1 (3378)	53,7 (36)	0,212	42,0 (3312)	56,3 (45)	0,01
Vaginal operative Ent- bindung ^b	16 (1172)	13,4 (9)	0,569	15,7 (1241)	26,3 (21)	0,01
Geburtseinleitung ^b	30,5 (2237)	41,8 (28)	0,046	28,5 (2245)	38,8 (31)	0,043
Gestationsalter (Wo- chen) ^a	40+0 ± 1+1	40+2 ±1+1	0,049	40+0 ± 1+1	40+1 ± 1+1	0,23
Geburtsgewicht (g) ^a	3447±454	4030±494	<0,001	3449 ± 456	4051 ± 504	<0,001
Tage zwischen Sonographie und Entbindung ^a	3,7 ± 3,8	4,1 ± 3,7	0,344	3,5 ± 3,6	3,4 ± 3,6	0,764
EFW ^a	3348±404	3704±392	<0,001	3375 ± 390	3759 ± 442	<0,001
EFW ≥ 4250 g ^b	1,2 (91)	9,0 (6)	<0,001	1,1 (84)	11,3 (9)	<0,001
AC-HC ^a	0,62±1,79	1,96±1,66	<0,001	0,65± 1,77	2,37 ± 2,01	<0,001
AC-HC ≥ 2,5 cm b	14,3 (1049)	43,3 (29)	<0,001	13,5 (1067)	52,5 (42)	<0,001
HC/AC ratio ^a	0,98±0,05	0,95±0,04	<0,001	0,98± 0,05	0,94 ± 0,05	<0,001
HC/AC ratio <0,95 b	33,4 (1827)	52,2 (35)	<0,001	25,2 (1990)	62,5 (50)	<0,001
Verlegung in die Neonatologie ^b	9,6 (700)	20,9 (14)	0,002	4,5 (351)	27,5 (22)	<0,001°
Apgar < 6 nach 5 Minuten b	0,3 (22)	1,5 (1)	0,189°	0,4 (29)	7,5 (6)	<0,001°
Nabelarterien-pH < 7,0 ^b	0,4 (26)	3,0 (2)	0,026 °	0,3 (26)	3,8 (3)	0,003°

Modifiziert nach: Duewel et al, 2022 (33); a (Mittelwert \pm Standardabweichung); b (%, n); c Anwendung des Fisher-Yates-Tests für kategorielle Variablen bei kleiner Stichprobengröße (n<5)

3.2 Entwicklung des Risikoscores

In der univariaten Analyse in der Entwicklungskohorte zeigten sich die folgenden kategoriellen Variablen signifikant: EFW \geq 4250g, AC-HC \geq 2,5 cm, HC/AC < 0,95, DM, übermäßige Gewichtszunahme (>IOM) und Geburtseinleitung. Diese Variablen wurden daher in die schrittweise multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. In dieser Analyse erwiesen sich dann die folgenden Variablen als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Schulterdystokie: EFW \geq 4250 g, OR 4,277 (95% CI 1,734-10,552); AC-HC \geq 2,5 cm, OR 3,96 (95% CI 2,389-6,565) und DM, OR 2,18 (95% CI 1,215-3,91).

HC/AC < 0.95 (OR 1,3 (95% CI 0,541-3,127); p=0,557), übermäßige Gewichtszunahme (>IOM) (OR 1,232 (95% CI 0,755-2,011); p=0,404) und Geburtseinleitung (OR 1,462 (95% CI 0,892-2,399); p=0,132) zeigten sich nicht als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Schulterdystokie.

Zur Erstellung eines Scoremodells wurden den identifizierten Risikofaktoren anschließend anhand ihrer Odds Ratios ganzzahlige Punktzahlen zugewiesen: EFW ≥ 4250 g entspricht somit zwei Punkten, AC-HC ≥ 2.5 cm ebenfalls zwei Punkten und DM ein Punkt (Tabelle 2). Somit ergab sich ein Risikoscore bestehend aus drei kategoriellen Kriterien mit einer minimalen Punktzahl von 0 und einer maximalen Punktzahl von 5 Punkten. Eine höhere Punktzahl korrelierte hierbei mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Schulterdystokie.

<u>Tabelle 2</u>: Entwicklung des Risikoscores basierend auf der multivariaten Regressionsanalyse in der Entwicklungskohorte

Risikofaktor	p-Wert	Odds ratio (95% CI)	Quotient der Odds ratios	Scorepunkte
EFW ≥ 4250g	0,002	4,277 (CI 1,734-10,552)	1,962	2
AC-HC ≥ 2,5 cm	<0,001	3,960 (CI 2,389-6,565)	1,817	2
DM	0,009	2,180 (CI 1,215-3,910)	1	1

Modifiziert nach: Duewel et al, 2022 (33).

3.3 Prädiktive Fähigkeit des Risikoscores

Bei Anwendung des Risikoscores auf die Entwicklungskohorte zeigte sich eine Diskrimination bezüglich des Auftretens einer Schulterdystokie von 0,685 (ROC AUC, 95% CI 0,61-0,75; p<0,001) (Abbildung 1a). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Unterschied (p<0,001) zwischen dem durchschnittlichen Risikoscore zwischen Fällen mit (2,54 ± 2,69) und ohne (0,85 ± 1,66) Schulterdystokie, die Berechnung von Cohen's d beschreibt diese Differenz als einen großen Effekt (d=0,8). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte sich nicht signifikant (p=0,46), was einer ausreichend guten Kalibrierung des Scores, also einer ausreichend guten Übereinstimmung von vorhergesagtem und tatsächlich beobachtetem Risiko, entspricht.

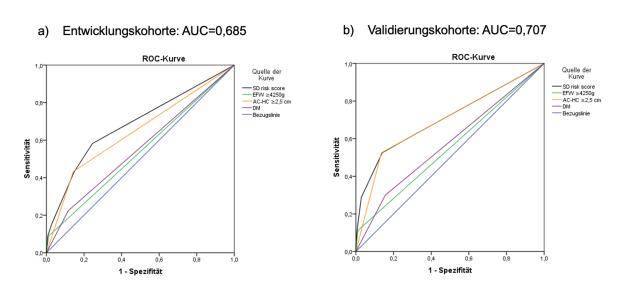


Abbildung 1: ROC-Kurven für die Entwicklungskohorte (a) und Validierungskohorte (b) mit jeweils der Fläche unter der Kurve (AUC) für den Risikoscore sowie die einzelnen eingeschlossenen Risikofaktoren. Modifiziert nach: Duewel et al., 2022 (33).

3.4 Validierung des Risikoscores

Zur Überprüfung der Validität wurde der Risikoscore auf eine unabhängige Validierungskohorte angewendet. Es zeigte sich eine vergleichbare Diskriminationsfähigkeit mit einer ROC AUC von 0,707 (95% CI 0,63-0,77; p<0,001) (Abbildung 1b). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigt sich ebenfalls nicht signifikant, entsprechend einer ausreichend guten Kalibrierung des Risikoscores auch in der Validierungskohorte (p=0,167).

Weiterhin wurde eine Kalibrierungskurve angefertigt, welche die Übereinstimmung des vorhergesagten und des tatsächlich beobachteten Risikos für das Auftreten einer Schulterdystokie darstellt (Abbildung 2). Hierbei zeigt sich für einen Risikoscore von 0-4 eine gute Übereinstimmung der Risiken, für einen Risikoscore von 5 liegt das vorhergesagte Risiko mit 16% unter dem tatsächlich beobachteten Risiko von 25%.

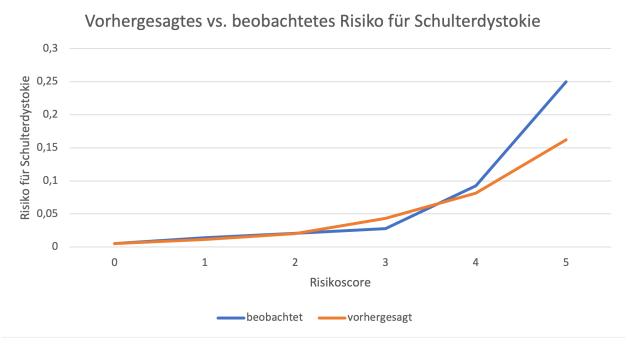


Abbildung 2: Kalibrierungskurve in der Validierungskohorte: Übereinstimmung zwischen vorhergesagtem Risiko für Schulterdystokie abhängig vom Risikoscore und tatsächlich beobachtetem Risiko für Schulterdystokie. Modifiziert nach: Duewel et al, 2022 (33).

3.5 Risikokategorien

Anhand der vergebenen Punktzahlen im Risikoscore wurden für den klinischen Gebrauch sechs Risikokategorien definiert. Da der Risikoscore bei Anwendung in der Validierungskohorte ähnliche Ergebnisse wie bei der Anwendung in der Entwicklungskohorte zeigte, wurden beide Kohorten für die Berechnung der Schulterdystokie-Inzidenz und der daraus resultierenden Number needed to treat (NNT) in einer Gesamtkohorte zusammengefasst. Tabelle 3 zeigt hierbei die Anzahl der Entbindungen, die Anzahl der Schulterdystokien, die Inzidenz für Schulterdystokie und die NNT für jede Risikokategorie in der Gesamtkohorte. Das Risiko für das Auftreten einer Schulterdystokie steigt hierbei kontinuierlich mit

steigendem Risikoscore und variiert von 0,5% in der niedrigsten Risikokategorie (Risikoscore = 0) bis hin zu 25,0% in der höchsten Risikokategorie (Risikoscore = 5). 40.8% (60/147) aller Fälle mit Schulterdystokie traten jedoch in Abwesenheit aller drei berücksichtigten Risikofaktoren auf. Abbildung 3 zeigt die Schulterdystokie-Inzidenz für jede der sechs Risikokategorien und die daraus resultierenden klinischen Interpretationsvorschläge.

<u>Tabelle 3:</u> Risikokategorien mit Inzidenz für Schulterdystokie und NNT abhängig vom Risikoscore

Scorepunkte	Entbindungen	Fälle mit SD	SD Inzidenz (%)	NNT
Gesamt	15361	147	0,95	105
0	11336	60	0,5	189
1	1764	16	0,9	110
2	1809	38	2,1	48
3	336	18	5,4	19
4	96	10	10,4	10
5	20	5	25	4

Modifiziert nach: Duewel et al, 2022(33). SD: Schulterdystokie, NNT: Number needed to treat

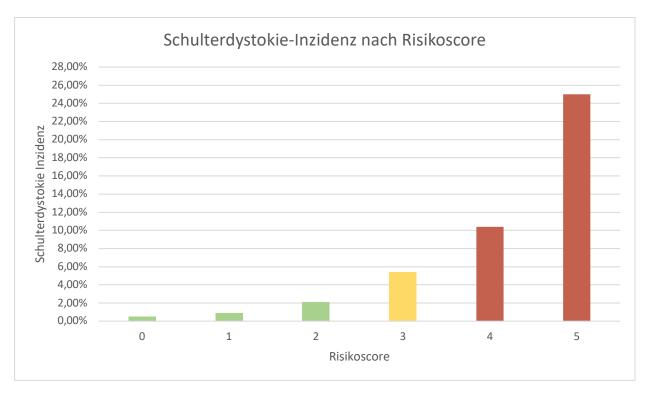


Abbildung 3: Schulterdystokie-Inzidenzen (%) für jede Risikokategorie in der Gesamtkohorte. Farbliche Kennzeichnung entsprechend der klinischen Interpretationsvorschläge der jeweiligen Risikokategorie: 4-5 Scorepunkte, rot: primäre Sectio kann in Betracht gezogen werden; 0-2 Scorepunkte, grün: primäre Sectio nicht empfohlen; 3 Scorepunkte, gelb: in der Entscheidung sollten weitere individuelle Aspekte berücksichtigt werden.

Modifiziert nach: Duewel et al, 2022 (33).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden in einer großen multizentrischen Population unabhängige pränatale Risikofaktoren für das Auftreten einer Schulterdystokie ermittelt. Die Parameter EFW ≥ 4250 g, AC-HC ≥ 2,5 cm und DM erwiesen sich in der hierzu durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren. Basierend auf diesen Risikofaktoren erfolgte die Entwicklung und Validierung eines Risikoscores. Der individuelle Score errechnet sich hierbei anhand der individuellen Kombination der eingeschlossenen Risikofaktoren und variiert zwischen 0 und 5 Punkten. Der vorgestellte Risikoscore zeigte eine gute prädiktive Leistung in der Entwicklungskohorte, in einer unabhängigen Validierungskohorte konnte die Diskriminationsfähigkeit des Risikoscores bestätigt werden.

Zur klinischen Anwendung wurden sechs Risikokategorien definiert. Das Schulterdystokie-Risiko variierte zwischen 0,5% in der niedrigsten und 25% in der höchsten Risikokategorie. Die daraus resultierenden NNT, also die Anzahl an Sectiones, die durchgeführt werden müsste, um eine Schulterdystokie zu verhindern, wurden ebenfalls berechnet.

4.2 Interpretation der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Forschung

Die Schulterdystokie-Inzidenz von 0,91% bzw. 1,0% in den analysierten Kohorten korrespondiert mit den in der aktuellen Literatur berichteten Inzidenzen (0,2% bis 3,0%) (1). Während die beiden unabhängigen Kohorten in der deskriptiven Statistik größtenteils ein hohes Maß an Übereinstimmung bezüglich möglicher Risikofaktoren, insbesondere hinsichtlich Diabetes mellitus und der sonographischen Parameter, für eine Schulterdystokie zeigten, so ergaben sich dennoch einige Unterschiede. So erwiesen sich maternale Adipositas und eine übermäßige Gewichtszunahme (>IOM) in der VK als signifikant bzgl. des Auftretens einer Schulterdystokie, in der EK zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied. Dieser Umstand ist ggf. auch durch die insgesamt gestiegene Rate an maternaler Adipositas in den letzten Jahren begründet (34).

Der Großteil der bisher durchgeführten Studien zur Risikoevaluation von Schulterdystokie basierte auf der Analyse von Parametern, welche lediglich intrapartal oder postpartal erhoben werden konnten, wie z.B. der Einsatz von Oxytocin, die Durchführung einer vaginal operativen Entbindung oder das Geburtsgewicht (12, 35). Ein erhöhtes Geburtsgewicht

wurde bereits mehrfach als relevanter Risikofaktor einer Schulterdystokie identifiziert, eine pränatale Abschätzung des Geburtsgewichts anhand eines sonographisch erhobenen Schätzgewichts ist aber häufig nur mit eingeschränkter Zuverlässigkeit möglich (36). Insbesondere in Fällen mit fetaler Makrosomie erweist sich die Übereinstimmung zwischen sonographischem Schätzgewicht und tatsächlichem Geburtsgewicht als unzureichend (37). Vetterlein et al. (13) konnten in einer separaten Analyse in der Entwicklungskohorte zeigen, dass ab einem Geburtsgewicht über 4250g das Risiko für eine Schulterdystokie signifikant erhöht ist. Bezüglich des sonographischen Schätzgewichts zeigte sich für denselben Schwellenwert ein höheres Risiko für eine Schulterdystokie, sodass dies auf eine ausreichende Übereinstimmung von sonographischem Schätzgewicht und tatsächlichem Geburtsgewicht in der analysierten Population schließen lässt. Für beide Parameter zeigten sich am genannten Grenzwert vergleichbare Schulterdystokie-Inzidenzen (BW≥4250g: 7,0%; EFW≥4250g: 6,2%).

In der Regressionsanalyse in der Entwicklungskohorte zeigte sich EFW \geq 4250 g als der Risikofaktor mit dem größten prädiktiven Wert für das Auftreten einer Schulterdystokie. Als Parameter für ein asymmetrisches fetales Wachstum zeigte sich der sonographisch erhobene Parameter AC-HC bei einem Grenzwert \geq 2,5 cm als signifikant für das Risiko einer Schulterdystokie. Der Einfluss dieses Parameters war unabhängig vom sonographischen Schätzgewicht und zeigte einen fast ebenso starken prädiktiven Wert hinsichtlich einer Schulterdystokie. Endres et al. (29) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, diese zeigten allerdings ein signifikant erhöhtes Risiko für Schulterdystokie erst ab einer Differenz von Bauch- zu Kopfumfang ab >5cm.

Ein weiteres Augenmerk lag auf dem Einfluss der Parameter maternaler Diabetes mellitus und maternale Adipositas auf das Risiko einer Schulterdystokie, auch da sich für beide in den letzten Jahren eine steigende Prävalenz gezeigt hat (38) bzw. (34).

Es ist allgemein anerkannt, dass Schulterdystokie häufiger in Schwangerschaften mit maternaler Erkrankung an Diabetes mellitus auftritt (1, 7, 14). So zeigte sich auch in unserer Analyse die Präsenz eines maternalen Diabetes mellitus als einziger maternaler Risikofaktor mit signifikantem Einfluss auf das Risiko einer Schulterdystokie. Dieser Effekt war unabhängig vom Einfluss des sonographischen Schätzgewichts oder asymmetrischen fetalen Wachstums. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem erhöhten Risiko einer Schulterdystokie ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Bei differenzierter Betrachtung von präexistentem und

Gestationsdiabetes zeigte sich in beiden Kohorten ein signifikanter Einfluss eines präexistenten Diabetes mellitus auf das Risiko einer Schulterdystokie, für das Vorliegen eines Gestationsdiabetes zeigte sich in beiden Kohorten dagegen ein knapp nicht-signifikanter Unterschied. Bei der Betrachtung von Diabetes mellitus insgesamt zeigte sich in der univariaten Analyse jedoch ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer Schulterdystokie, sodass Diabetes mellitus insgesamt betrachtet als Risikofaktor in der weiteren Analyse berücksichtigt wurde.

Auch die oft zu beobachtende Koexistenz von maternalem Diabetes mellitus und maternaler Adipositas könnte einen Einfluss auf das häufigere Auftreten einer Schulterdystokie haben. Der Einfluss von maternaler Adipositas auf das Risiko einer Schulterdystokie wird in der Literatur uneinheitlich wiedergegeben. In einer Meta-Analyse von 20 verschiedenen Studien kamen Zhang et al. (18) zu dem Schluss, dass maternales Übergewicht ein Risikofaktor für Schulterdystokie sei. Jedoch konnte ebenfalls gezeigt werden, dass dieser Effekt zumindest teilweise auch durch die höhere Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Geburtsgewichts und die häufigere Assoziation mit Diabetes mellitus bei vorliegender maternaler Adipositas erklärt werden könnte (14). So zeigte sich auch in unsere multivariaten Regressionsanalyse maternale Adipositas nicht als unabhängiger Risikofaktor einer Schulterdystokie.

Es wurden in der Vergangenheit bereits einige Entwürfe von Risikoscores publiziert (12, 35, 39). Gupta et al. (12) schlossen beispielsweise den pränatalen Parameter der maternalen Körpergröße ein, zudem wurde das Scoremodell mit weiteren intrapartal erhobenen Parametern wie Geburtseinleitung ergänzt. Das tatsächliche Geburtsgewicht zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss, sonographische Parameter wie ein Schätzgewicht oder andere fetale Wachstumsparameter wurden allerdings nicht evaluiert. Zudem wurden alle Schwangerschaften mit Diabetes mellitus aufgrund der bereits hohen Rate an primären Sectiones in dieser Populationsgruppe ausgeschlossen, was allerdings eine wichtige Risikopopulation für Schulterdystokie in der Analyse unberücksichtigt lässt. Dyachenko et al. (35) publizierten ebenfalls einen Risikoscore zur Vorhersage von Schulterdystokie, beschränkten sich allerdings auf solche Schulterdystokien mit daraus resultierenden neonatalen Verletzungen. Das Scoremodell mit der besten Aussagekraft kombinierte den Parameter Geburtsgewicht mit den pränatalen erhobenen Parametern maternale Körpergröße, maternales Gewicht, Gestationsalter und Parität. Schulterdystokie ist jedoch nicht nur mit neonatalen Verletzungen wie Plexusparesen oder

Claviculafrakturen, sondern im Rahmen der neonatalen Morbidität auch mit einem erhöhten Risiko für neonatale Asphyxie assoziiert, welche ein höheres Risiko für eine langfristige Beeinträchtigung der betroffenen Kinder birgt.

Kürzlich wurde durch Tsur et al. ein Risikoscore basierend auf einem Machine learning Modell publiziert. Basierend auf einer vierschrittigen Berechnung wurden zunächst die erhobenen sonographischen fetalen Parameter und das daraus abgeleitete sonographische Schätzgewicht an das Gestationsalter zum Entbindungstermin angepasst. Somit konnten alle Fälle eingeschlossen werden, deren Ultraschalluntersuchungen bereits bis zu fünf Wochen vor Entbindung stattgefunden hatten, was eine deutlich größere Fallzahl ermöglichte. Das angepasste sonographische Schätzgewicht sowie der angepasste Bauchumfang wurden zusammen mit den Parametern vorangegangene Schulterdystokie, weibliches fetales Geschlecht und Diabetes mellitus in ihrem Risikoscore berücksichtigt, welcher eine Diskrimination von AUC 0.79 zeigte (39).

Zusammenfassend bedarf es jedoch weiterhin an Modellen, welche in der klinischen Praxis eine einfache Anwendbarkeit ermöglichen, indem sie mit routinemäßig erfassten Ultraschalldaten ohne notwendige rechnerische Anpassung auskommen und eine individuelle Risikoevaluation bezüglich des Risikos einer Schulterdystokie ermöglichen würden.

4.3 Klinische Bedeutung

Die Empfehlungen des ACOG bezüglich einer präventiven primären Sectio in Schwangerschaften mit Verdacht auf fetale Makrosomie basieren insbesondere auf dem sonographischen Schätzgewicht (2). Allerdings konnte gezeigt werden, dass weitere Faktoren hinsichtlich des fetalen Wachstums und auch maternale Parameter ebenfalls einen Einfluss auf das Risiko einer Schulterdystokie haben und somit in der Entscheidung bezüglich einer präventiven primären Sectio berücksichtigt werden sollten. Der präsentierte Risikoscore ermöglicht die Abschätzung des individuellen Risikos für eine Schulterdystokie nicht ausschließlich basierend auf einem sonographischen Schätzgewicht, sondern ergänzend auch anhand der Betrachtung verschiedener Kombinationen zusätzlicher Risikofaktoren für Schulterdystokie. Somit können Patientinnen bereits pränatal auf Basis ihrer individuellen Situation verschiedenen Risikoprofilen zugeordnet werden und die individuelle Beratung auch hinsichtlich des angestrebten Geburtsmodus modifiziert werden. Basierend auf dem vorgestellten Risikoscore sollte in Schwangerschaften mit bis zu 2 Punkten, d.h. ausschließlich ein Risikofaktor liegt vor, eine primäre Sectio aufgrund der

hohen NNT eher nicht empfohlen werden. Dem gegenüber kann in Schwangerschaften mit 4 oder mehr Punkten, d.h. also mit EFW \geq 4250 g UND AC-HC \geq 2,5 cm und ggf. auch Vorliegen eines Diabetes mellitus, eine primäre Sectio in Betracht gezogen werden. In Fällen mit 3 Punkten, also entweder EFW \geq 4250 g ODER AC-HC \geq 2,5 und Vorliegen eines Diabetes mellitus, entsprechend einer Schulterdystokie Inzidenz von 5,4% and NNT von 19, sollte die individuelle Empfehlung bezüglich einer präventiven Sectio von weiteren Aspekten wie z.B. der 24h-Verfügbarkeit einer neonatologischen Versorgung abhängig gemacht werden (Abbildung 3).

Eine Minderheit der 15.000 Fälle wies eine Punktzahl von 4 oder 5 Punkten auf, welche eine Empfehlung für eine präventive Sectio unterstützen. Demzufolge beschränkt sich die Anwendbarkeit unseres Risikoscores bezüglich der Durchführung einer präventiven Sectio auf einen kleinen Teil der Population, der 10% aller Schulterdystokie-Fälle einschließt. Der Risikoscore bietet jedoch eine fundierte Datenbasis, um in den 25% der Fälle mit maximal einem Risikofaktor (0-2 Punkte) eine primär vaginale Entbindung in Betracht zu ziehen und sich gegen eine primäre Sectio zu entscheiden.

Bei der praktischen Anwendung von Screeningtools und Risikoscores wird oft die Steigerung von Kosten und Interventionen befürchtet. In unserer Kohorte zählten jedoch nur 0,75% der Fälle zu den höheren Risikokategorien mit einer Punktzahl von 4 oder 5, welche eine Empfehlung für eine präventive Sectio bedeuten würden. Demzufolge würde die Rate an Sectiones nur um 0,75% steigen, was angesichts der durchschnittlichen Rate an Sectiones von ca. 30% (31) eine untergeordnete klinische Relevanz besitzt. Anderseits könnte die Entscheidung zur präventiven Sectio ausschließlich basierend auf einem hohen sonographischen Schätzgewicht oder einer großen Differenz zwischen Bauch- und Kopfumfang vermieden werden. Die hohe NNT bei Präsenz nur eines Risikofaktors kann im Einzelfall die Entscheidung der Gravida und der beratenden Geburtsmediziner gegen eine präventive Sectio bestärken. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass erst die Akkumulation dieser Risikofaktoren das Risiko einer Schulterdystokie derart anheben würde, dass eine primäre Sectio mit einer akzeptablen NNT gerechtfertigt wäre.

4.4 Ausblick für die zukünftige Forschung

Weitere Parameter in Schwangerschaften mit Diabetes mellitus, welche bisher hinsichtlich der Modifikation des Risikos einer Schulterdystokie bisher wenig analysiert worden sind, sind Marker bezüglich der Blutzuckereinstellung in der Schwangerschaft. Ein

höherer HbA1c in allen Phasen einer Schwangerschaft korreliert mit einem akzelerierten fetalen Wachstum und einem höheren Risiko für Schulterdystokie (40). Eine Analyse hinsichtlich der Beeinflussung des Schulterdystokie-Risikos durch die glykämische Kontrolle in der Schwangerschaft, auch durch Betrachtung von Parametern wie der Zeit im Zielbereich (Time in Range) in der immer häufiger angewendeten kontinuierlichen Glukosemessung, könnte näheren Aufschluss erlauben. Außerdem ist für den präsentierten Risikoscore eine weiterführende Untersuchung der externen Validität in anderen Patientinnenkohorten angestrebt, insbesondere auch, da 40,8% aller Schulterdystokie-Fälle in Abwesenheit von einem der drei identifizierten Risikofaktoren auftraten.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Im Rahmen unserer Studie ist es uns gelungen, aktuelle sonographische fetale Wachstumsparameter sowie maternale pränatale Risikofaktoren in einer großen Population von über 15.000 Fällen zu analysieren. Außerdem basiert der präsentierte Risikoscore auf einigen routinemäßig erhobenen sonographischen fetalen Wachstumsparametern und ermöglicht so eine unkomplizierte Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Eine weitere Stärke unsere Studie ist die Verwendung von zwei voneinander unabhängigen Kohorten, eine Kohorte zur Entwicklung und eine andere Kohorte zur Validierung des Scores, um den Effekt einer Überanpassung zu minimieren und eine größere Generalisierbarkeit des Risikoscores zu ermöglichen.

Eine Limitation ist das retrospektive Design unserer Studie. Somit bestand eine Abhängigkeit von der bereits erfolgten Dokumentation der analysierten Entbindungen, sodass ggf. einige Schulterdystokie-Fälle, welche nicht ausreichend als solche gekennzeichnet worden sind, nicht in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Wegen fehlender Datenpunkte mussten einige Fälle ausgeschlossen werden, durch die daraus resultierende Verkleinerung der Studienkohorte könnte daher die Repräsentativität der Ergebnisse eingeschränkt sein. Außerdem sind die vorliegenden Ergebnisse, bedingt durch ethnische Unterschiede sowie unterschiedliche Definitionen der Schulterdystokie, nicht unbedingt übertragbar auf andere Populationen. Eine weitere Limitation ist darüber hinaus die Abweichung von tatsächlich beobachtetem Risiko und vorhergesagtem Risiko für eine Schulterdystokie basierend auf unserem Risikoscore in der höchsten Risikokategorie (Punktzahl 5, s. Abbildung 2). Dies ist am ehesten durch die sehr niedrige Fallzahl (n=20) in dieser Gruppe begründet, welche rechnerisch zu einer großen

Diskussion 35

Abweichung zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Risiko bei nur kleiner Änderung der absoluten Fallzahl führt.

Eine weitere Limitation unseres Modells ist die Notwendigkeit von sonographischen Daten, welche nur kurz vor dem Entbindungstermin erhoben wurden. Diese Untersuchungen werden in den teilnehmenden Kliniken als Teil der standardmäßigen pränatalen Versorgung durchgeführt, in Kliniken bzw. Ländern mit diesbezüglich abweichender Praxis würde dies die Anwendbarkeit des präsentierten Risikoscore jedoch einschränken. Die Einführung einer solchen Untersuchung kurz vor Entbindungstermin würde steigende Kosten sowie eine gesteigerte personelle Kapazität notwendig machen, sodass diese Maßnahmen ggf. auf Patientinnen mit vorliegenden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Z.n. fetaler Makrosomie, Perzentilen-kreuzendem fetalen Wachstum im dritten Trimenon oder erwartetem hohem Geburtsgewicht nach abdomineller Palpation beschränkt werden müssten.

Der präsentierte Risikoscore basiert auf einer großen Stichprobengröße und zeigte eine gute Diskriminationsfähigkeit, dennoch traten 40,8% aller Schulterdystokie-Fälle in Abwesenheit der drei identifizierten Risikofaktoren auf, sodass eine erneute externe Validierung in einer weiteren unabhängigen Kohorte notwendig ist.

Diskussion 36

5. Schlussfolgerungen

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit präsentiert einen pränatalen Risikoscore für Schulterdystokie basierend auf maternalen und fetalen sonographischen Daten. Obwohl die Vorhersage einer Schulterdystokie weiterhin schwierig bleibt, bietet der präsentierte Risikoscore eine geeignete Datenbasis, um Patientinnen anhand ihrer individuellen Kombination der vorliegenden Risikofaktoren unterschiedlichen Risikokategorien zuzuordnen. Diese Erkenntnis kann in die individuelle Beratung der Patientin einbezogen werden und insbesondere die Entscheidung hinsichtlich des individuell angestrebten Geburtsmodus unterstützen.

Literaturverzeichnis 37

Literaturverzeichnis

1. Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, Lerner H, Gonik B, Goodwin TM. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(3):657-72.

- 2. Practice Bulletin No. 178 Summary: Shoulder Dystocia. Obstet Gynecol. 2017;129(5):961-2.
- 3. Uhl B. 27.10 Schulterdystokie. In: Gynäkologie und Geburtshilfe compact. 5. unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 342-4.
- 4. Gherman RB. Shoulder dystocia: an evidence-based evaluation of the obstetric nightmare. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(2):345-62.
- 5. Executive summary: Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. Obstet Gynecol. 2014;123(4):902-4.
- 6. Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia and associated fetal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 1998;178(6):1126-30.
- 7. Michelotti F, Flatley C, Kumar S. Impact of shoulder dystocia, stratified by type of manoeuvre, on severe neonatal outcome and maternal morbidity. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58(3):298-305.
- 8. Gherman RB. Shoulder dystocia: prevention and management. Obstet Gynecol Clin North Am. 2005;32(2):297-305.
- 9. Hoffman MK, Bailit JL, Branch DW, Burkman RT, Van Veldhusien P, Lu L, Kominiarek MA, Hibbard JU, Landy HJ, Haberman S, Wilkins I, Gonzalez-Quintero VH, Gregory KD, Hatjis CG, Ramirez MM, Reddy UM, Troendle J, Zhang J, Consortium on Safe L. A comparison of obstetric maneuvers for the acute management of shoulder dystocia. Obstet Gynecol. 2011;117(6):1272-8.
- 10. Hope P, Breslin S, Lamont L, Lucas A, Martin D, Moore I, Pearson J, Saunders D, Settatree R. Fatal shoulder dystocia: a review of 56 cases reported to the Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(12):1256-61.
- 11. Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, Neumann K, Ouzounian JG, Paul RH. The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? Am J Obstet Gynecol. 1997;176(3):656-61.
- 12. Gupta M, Hockley C, Quigley MA, Yeh P, Impey L. Antenatal and intrapartum prediction of shoulder dystocia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2):134-9.
- 13. Vetterlein J, Doehmen CAE, Voss H, Dittkrist L, Klapp C, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn M, Maresh MJA, Schaefer-Graf UM. Antenatal risk prediction of shoulder dystocia: influence of diabetes and obesity: a multicenter study. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(5):1169-77.
- 14. Tsur A, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors for shoulder dystocia. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(5):1225-9.
- 15. Ouzounian JG, Korst LM, Sanchez M, Chauhan S, Gherman RB, Opper N, Wilson ML. Clinical Risk Factors Do Not Predict Shoulder Dystocia. J Reprod Med. 2016;61(11-12):575-80.
- 16. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4 Pt 1):831-7.
- 17. Robinson H, Tkatch S, Mayes DC, Bott N, Okun N. Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? Obstet Gynecol. 2003;101(1):24-7.

Literaturverzeichnis 38

18. Zhang C, Wu Y, Li S, Zhang D. Maternal prepregnancy obesity and the risk of shoulder dystocia: a meta-analysis. BJOG. 2018;125(4):407-13.

- 19. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009;21(6):521-6.
- 20. Kominiarek MA, Saade G, Mele L, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM, Jr., Caritis SN, Prasad M, Tita ATN, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N. Association Between Gestational Weight Gain and Perinatal Otcomes. Obstet Gynecol. 2018;132(4):875-81.
- 21. Bingham J, Chauhan SP, Hayes E, Gherman R, Lewis D. Recurrent shoulder dystocia: a review. Obstet Gynecol Surv. 2010;65(3):183-8.
- 22. Overland EA, Vatten LJ, Eskild A. Risk of shoulder dystocia: associations with parity and offspring birthweight. A population study of 1 914 544 deliveries. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91(4):483-8.
- 23. McFarland M, Hod M, Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Are labor abnormalities more common in shoulder dystocia? Am J Obstet Gynecol. 1995;173(4):1211-4.
- 24. Weizsaecker K, Deaver JE, Cohen WR. Labour characteristics and neonatal Erb's palsy. BJOG. 2007;114(8):1003-9.
- 25. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. Obstet Gynecol. 2014;124(1):57-67.
- 26. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(2):476-80.
- 27. Belfort MA, Dildy GA, Saade GR, Suarez V, Clark SL. Prediction of shoulder dystocia using multivariate analysis. Am J Perinatol. 2007;24(1):5-10.
- 28. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD000938.
- 29. Endres L, DeFranco E, Conyac T, Adams M, Zhou Y, Magner K, O'Rourke L, Bernhard KA, Siddiqui D, McCormick A, Abramowicz J, Merkel R, Jawish R, Habli M, Floman A, Magann EF, Chauhan SP, Network CFR. Association of Fetal Abdominal-Head Circumference Size Difference With Shoulder Dystocia: A Multicenter Study. AJP Rep. 2015;5(2):e099-104.
- 30. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diabetes in der Schwangerschaft: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021 [updated February 25, 2023; cited 2023 Feburary 25, 2023]. 5th edition:[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023I S2e Diabetes und Schwangerschaft 2022-01.pdf.
- 31. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft. Vaginale Geburt am Termin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020 [updated December 22, 2020; cited 2023 February 25, 2023]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-083I_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin 2021-03.pdf.
- 32. 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;151(3):333-7.

Literaturverzeichnis 39

33. Duewel AM, Doehmen J, Dittkrist L, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn M, Maresh MJA, Schaefer-Graf UM. Antenatal risk score for prediction of shoulder dystocia with focus on fetal ultrasound data. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2022;227(5):753.e1-.e8.

- 34. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, Dunne F, Bogaerts A. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:203-8.
- 35. Dyachenko A, Ciampi A, Fahey J, Mighty H, Oppenheimer L, Hamilton EF. Prediction of risk for shoulder dystocia with neonatal injury. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1544-9.
- 36. Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography--A Faustian bargain? Am J Obstet Gynecol. 1999;181(2):332-8.
- 37. Dittkrist L, Vetterlein J, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn M, Gembruch U, Schild RL, Duewel A, Schaefer-Graf UM. Percent error of ultrasound examination to estimate fetal weight at term in different categories of birth weight with focus on maternal diabetes and obesity. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):241.
- 38. Bardenheier BH, Imperatore G, Gilboa SM, Geiss LS, Saydah SH, Devlin HM, Kim SY, Gregg EW. Trends in Gestational Diabetes Among Hospital Deliveries in 19 U.S. States, 2000-2010. Am J Prev Med. 2015;49(1):12-9.
- 39. Tsur A, Batsry L, Toussia-Cohen S, Rosenstein MG, Barak O, Brezinov Y, Yoeli-Ullman R, Sivan E, Sirota M, Druzin ML, Stevenson DK, Blumenfeld YJ, Aran D. Development and validation of a machine-learning model for prediction of shoulder dystocia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(4):588-96.
- 40. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, McCance DR, Diabetes, Pre-eclampsia Intervention Trial Study G. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):34-42.

Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Antonia Margarete Schütz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Entwicklung und Validierung eines pränatalen Risikoscores zur Vorhersage einer Schulterdystokie auf Basis fetaler Ultraschalldaten und maternaler Daten" bzw. "Development and validation of an antenatal risk score for prediction of shoulder dystocia based on fetal ultrasound data and maternal data" 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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 den erfolgten Publikationen

Antonia Margarete Schütz, geb. Düwel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Duewel AM, Doehmen J, Dittkrist L, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn, M, Maresh MJA, Schaefer-Graf UM. Antenatal Risk Score for Prediction of Shoulder Dystocia with Focus on Fetal Ultrasound Data. Am J Obstet Gynecol. 2022;227:753.e1-8.

Projektplanung

Die Entwicklung der Fragestellung lag vorrangig in der Hand von Prof. Dr. Schäfer-Graf. Antonia Schütz brachte hierzu ergänzende Ideen mit ein und entwarf gemeinsam mit Prof. Dr. Schäfer-Graf das endgültige Studiendesign. Die Idee für den Aufbau und die methodische Entwicklung des Risikoscores erfolgte durch Prof. Dr. Schäfer-Graf und Antonia Schütz, unterstützt durch eine statistische Beratung durch Eric Rost und Maja Krajewska.

<u>Datenerhebung</u>

Die Daten der Entwicklungskohorte entstammen einer Datenbank, welche durch eine Gruppe von Doktorandinnen, darunter auch die Coautorinnen Julia Döhmen und Luisa Dittkrist, für die Analyse verschiedener Fragestellungen erhoben wurde. Durch Antonia Schütz erfolgte die Erstellung der Entwicklungskohorte dieser Studie durch Auswahl geeigneter Fälle aus dieser Datenbank. Die Datenerhebung der Validierungskohorte erfolgte allein durch Antonia Schütz. Die Pflege der Datenbanken beider Kohorten, die Kalkulation weiterer notwendiger Variablen in beiden Kohorten sowie die Bereinigung der Datenbanken beider Kohorten erfolgte durch Antonia Schütz.

Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen (deskriptive Statistik, multivariate Regressionsanalyse in der Entwicklungskohorte, Applizieren des Risikoscores auf beide Kohorten, Berechnen der ROC Kurven mit AUC für beide Kohorten, Ermitteln der Risikokategorien mit entsprechenden Inzidenzen und NNT, Berechnung vom Hosmer-Lemeshow-Test in beiden Kohorten, Berechnen des vorhergesagten und beobachteten Risikos für Schulterdystokie in der Validierungskohorte) wurden von Antonia Schütz und ohne Unterstützung Dritter ausgeführt.

Tabellen und Abbildungen

Alle Tabellen und Abbildungen für die Publikation wurden von Antonia Schütz angefertigt und durch Prof. Dr. Schäfer-Graf überprüft und angepasst.

Verfassen der Publikation

Als Erstautorin erfolgte durch Antonia Schütz die Literaturrecherche sowie das Erstellen des Manuskripts für die Publikation. Dieses wurde anschließend von den beteiligten Co-autor*innen kritisch analysiert und überarbeitet. Gemeinsam mit Prof. Dr. Schäfer-Graf hat Antonia Schütz anschließend diese Anmerkungen in das Manuskript eingearbeitet und dieses anschließend beim American Journal of Obstetrics and Gynecology (AJOG) eingereicht.

Revision

Antonia Schütz hat zusätzliche Analysen und Anpassungen im Manuskript im Rahmen des ersten Reviews vorgenommen und die erste Version der revidierten Fassung des Manuskripts erstellt. Diese wurde dann in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Schäfer-Graf überarbeitet und erneut eingereicht.

Die Anpassungen im Manuskript basierend auf der zweiten Revision wurden ebenfalls von Antonia Schütz vorgenommen und von Prof. Dr. Schäfer-Graf überprüft.

Unterschrift, Datum und Stempel

der erstbetreuenden Hochschullehrerin Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf

Unterschrift der Doktorandin Antonia Schütz

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: "**OBSTETRICS and GYNECOLOGY**" Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 83 Journale

Gesamtanzam. 03 Journale				
Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	12,334	15.610	0.011270
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	53,459	8.661	0.049680
3	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	41,531	7.661	0.051180
4	FERTILITY AND STERILITY	45,818	7.329	0.033050
5	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	18,164	7.299	0.018820
6	HUMAN REPRODUCTION	38,871	6.918	0.028240
7	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	21,740	6.531	0.022260
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	29,012	5.482	0.027670
9	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	4,933	5.237	0.006300
10	Journal of Gynecologic Oncology	2,237	4.401	0.003890

Druckexemplar der Publikation

Duewel AM, Doehmen J, Dittkrist L, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn M, Maresh MJA, Schaefer-Graf UM. Antenatal risk score for prediction of shoulder dystocia with focus on fetal ultrasound data. Am J Obstet Gynecol. 2022 Nov;227(5):753.e1-753.e8. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35697095. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.008

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Erstautorenschaft:

Duewel AM, Doehmen J, Dittkrist L, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn, M, Maresh MJA, Schaefer-Graf UM. Antenatal Risk Score for Prediction of Shoulder Dystocia with Focus on Fetal Ultrasound Data. Am J Obstet Gynecol. 2022;227:753.e1-8.

Co-Autorenschaft:

Dittkrist L, Vetterlein J, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, Abou-Dakn M, Gembruch U, Schild RL, **Duewel AM**, Schaefer-Graf UM. Percent error of ultrasound examination to estimate fetal weight at term in different categories of birth weight with focus on maternal diabetes and obesity. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):241.

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meiner Doktormutter Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf für die ausgezeichnete Betreuung und Zusammenarbeit. Prof. Dr. Schäfer-Graf hat mir die Bearbeitung einer faszinierenden Fragestellung ermöglicht und meine Motivation für das wissenschaftliche Arbeiten maßgeblich geprägt. Insbesondere danke ich ihr für den regen Austausch und die wertvollen Korrekturen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern Monika und Martin Düwel danke ich für Ihre Unterstützung und ihren unermüdlichen Zuspruch während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

Meinem Ehemann Leonhard Schütz danke ich für seine Unterstützung, sein nie endendes Verständnis, die Stärkung meines Durchhaltevermögens und auch für seinen fachlichen Beistand.

Zudem danke ich meinen Freundinnen Ana Alvarado, Vivien Greese und Anne Kesting für ihre Unterstützung und ihren guten Zuspruch bezüglich all der Herausforderungen der letzten Jahre, die wir gemeinsam gemeistert haben.