

**Sozialepidemiologische, versorgungsbezogene und
forschungsmethodische Aspekte der intrauterinen
Wachstumsverzögerung (IUGR) des Fetus**

Rahmenpapier der kumulativen Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin Public Health (Dr. PH)

Vorgelegt von:

Sinja Alexandra Ernst, M.A. Public Health

Universität Bremen

Fachbereich 11: Human- und Gesundheitswissenschaften

Januar 2018

Betreuer der Dissertation: Prof. Dr. med. Hajo Zeeb

1. Gutachter: Prof. Dr. Gerd Glaeske
2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan K. Lhachimi

Datum des Kolloquiums: 25. Mai 2018

Gewidmet ist diese Arbeit meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Claudia Ernst und meiner Großmutter Erika Kuschniok.

Where systematic differences in health are judged to be avoidable by reasonable action they are, quite simply, unfair. It is this that we label health inequity. Putting right these inequities – the huge and remediable differences in health between and within countries – is a matter of social justice.

-The Commission on Social Determinants of Health, 2008

Ein Teil dieser Arbeit wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (FKZ: 01GY1131).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung.....	viii
Abstract.....	x
Publikationsübersicht	xi
1. Hintergrund.....	1
1.1. Gesundheitliche Ungleichheit und prä- und perinatale Gesundheit.....	2
1.2. Erklärungsansätze zur gesundheitlichen Ungleichheit	7
1.3. Modelle zum Zusammenhang zwischen Migration und Gesundheit.....	8
1.4. Forschungsmethodische Aspekte.....	11
1.4.1. Rekrutierung diverser Bevölkerungsgruppen.....	12
1.4.2. Methodische Herausforderungen und Herangehensweisen bei Befragungen von Ärztinnen und Ärzten.....	13
2. Intrauterine Wachstumsverzögerung.....	15
2.1. Definitive Abgrenzung.....	15
2.2. Epidemiologie und Ätiologie.....	16
2.3. Antepartale Entdeckung der intrauterinen Wachstumsverzögerung	18
2.4. Diagnostik zur Abklärung einer möglichen IUGR.....	19
2.5. Populationsbezogene versus angepasste Wachstumskurven.....	20
3. Zwischenfazit und daraus resultierende wissenschaftliche Fragestellungen dieser Dissertation	21

4. Material und Methoden der durchgeführten Studien.....	23
4.1. Fall-Kontroll-Studie.....	23
4.2. Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen.....	26
4.3. Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohortenstudie.....	27
5. Kurzdarstellung der wesentlichen Ergebnisse	28
5.1. Antepartale Entdeckung von intrauteriner Wachstumsverzögerung	28
5.2. Versorgungsbezogene und mütterliche Faktoren, die mit der antepartalen Entdeckung von IUGR zusammenhängen	29
5.3. Gängige Praxisroutine bei der Definition und der antepartalen Entdeckung von Wachstumsverzögerungen.....	29
5.4. Mixed-mode Ansätze bei der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen	31
6. Übergreifende Diskussion	33
6.1. Diskussion der zentralen Ergebnisse.....	33
6.2. Perspektiven und Implikationen hinsichtlich der routinemäßigen Schwangerenversorgung	43
6.3. Implikationen für weitere Forschung und Ausblick	46
7. Fazit.....	53
8. Literatur.....	56
II. Danksagung.....	69
III. Eidesstattliche Erklärung	70
IV. Einzelpublikationen der kumulativen Dissertation.....	71
V. Weitere zusätzliche Publikationen zum Thema der Dissertation	75

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ATD	Thorax-Querdurchmesser
AU	Abdomenumfang
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BaBi	Gesundheit von Babys und Kindern in Bielefeld
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie
BIUS	Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss versorgungsbezogener Faktoren auf die antepartale Diagnose von intrauterinen Wachstumsverzögerungen (IUGR)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAOG	Central Association of Obstetricians and Gynecologists
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EfW	Estimated fetal weight; fetales Schätzwicht
ER	Entdeckungsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IoM	Institutes of Medicine
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth restriction; intrauterine Wachstumsverzögerung
KI	Konfidenzintervall
KU	Kopfumfang
OR	Odds Ratio
PORTO	Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in Intrauterine Growth Restriction (IUGR)
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RR	Response Ratio
SGA	Small for gestational age; zu klein für das Gestationsalter
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fall- und Kontrollunterscheidung im Rahmen der BIUS-Studie25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Framework der WHO-Kommission "Social Determinants of Health" zur Erklärung der gesundheitlichen Ungleichheit nach Lampert et al. 2016 (eigene Übersetzung) [10, 30]8

Zusammenfassung

Die antepartale Überwachung des fetalen Wachstums sowie eine frühzeitige Entdeckung von Feten mit intrauteriner Wachstumsverzögerung (IUGR) sind zentrale Aspekte in der routinemäßigen Schwangerenversorgung. IUGR ist mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität sowie mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen im späteren Lebensverlauf assoziiert. Unter Routinebedingungen wurden geringe Entdeckungsraten für IUGR von 25 - 30 % beobachtet und in der Literatur bestehen Unklarheiten hinsichtlich einer einheitlichen Definition und Terminologie von IUGR. Schwangere und Säuglinge mit Migrationshintergrund und Schwangere mit niedriger Schichtzugehörigkeit stellen überdies möglicherweise (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR dar. Wesentliches Ziel dieser Dissertation stellt die Untersuchung der routinemäßigen Versorgung von Schwangerschaften mit suboptimalem fetalen Wachstum unter besonderer Berücksichtigung von möglichen Unterschieden in Bezug auf gesundheitliche Ungleichheit sowie forschungsmethodischen Aspekten dar. Primär wurden für diese Dissertation Daten der *Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss versorgungsbezogener Faktoren auf die antepartale Diagnose von intrauterinen Wachstumsverzögerungen (IUGR)* herangezogen. Diese setzte sich aus zwei Modulen zusammen: (1) einer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie mit Müttern von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 10. Gewichtsperzentile sowie (2) einer Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen im Land Bremen und in Niedersachsen. Ein suboptimales fetales Wachstum wurde im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie lediglich in knapp der Hälfte der Fälle (47,8 %) antepartal festgestellt. Ein geringerer Schweregrad der Wachstumsverzögerung, keine maternalen Erkrankungen bzw. Komplikationen in der Schwangerschaft sowie die fehlende Durchführung einer dopplersonographischen Untersuchung in der Schwangerschaft waren mit einer höheren Chance auf eine antepartale Nicht-Entdeckung der Wachstumsverzögerung assoziiert. Für Mütter mit Migrationshintergrund wurde eine rund zweimal so hohe Chance für eine antepartale Nicht-Entdeckung (OR 1,8; 95 %-KI: 0,68, 4,56) im Vergleich zu Müttern ohne Migrationshintergrund beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Die Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen lieferte Hinweise auf bestehende Unterschiede in der Definition und dem Versorgungsprozess bei vermuteter bzw. manifester IUGR, u.a. in Bezug auf die Nutzung von Grenzwerten von Normbereichskurven, die zur Klassifizierung eines Fetus als SGA herangezogen wurden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, dass für die routinemäßige Versorgung von IUGR in Deutschland noch ein

erhebliches Verbesserungspotential besteht. Die Entwicklung und Implementierung einer klaren standardisierten Terminologie und (soweit möglich) die Festlegung zum evidenzbasierten Vorgehen bei der Vermutung eines nicht zeitgerechten fetalen Wachstums können zu einer Verbesserung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR beitragen. Denkbar wäre z.B. eine verbindlich vorgesehene dopplersonographische Untersuchung kurz vor der Geburt, generell oder zumindest für spezielle Subgruppen (z.B. Schwangere mit Migrationshintergrund). Durch weitere Studien (mit größerer Studienpopulation) sollte überprüft werden, ob Schwangere mit Migrationshintergrund oder niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit tatsächlich bei der antepartalen Entdeckung von IUGR benachteiligt sind und durch welche ursächlichen Faktoren diese Unterschiede ggf. bedingt sind.

Abstract

Fetal growth monitoring and an early antenatal detection of intrauterine growth restriction (IUGR) is of core importance in routine antenatal care. IUGR is associated with a higher risk for perinatal morbidity and mortality, and an elevated risk for chronic conditions later in life. Under routine conditions, low antenatal detection rates of 25 - 30 % were observed and there is a lack of a clearly defined terminology and definition of IUGR. Women with migrant background and low socioeconomic status may be specific groups having a higher chance of antenatal non-detection of IUGR. The primary objective of this dissertation is the examination of the routine antenatal care of women with pregnancies affected by suboptimal fetal growth, particularly with respect to health inequity and research-methodological aspects. Primary data of the project, entitled *Care-related factors associated with antenatal diagnosis of intrauterine growth restrictions (IUGR) – a case-control study* was used for this dissertation. The project had two components: (1) hospital-based case-control study with mothers of newborns with a birthweight < 10th percentile and (2) a physician survey among gynecologists in Bremen and Lower Saxony. In our study suboptimal fetal growth was antenatally identified in less than half (47.8 %) of the cases as determined perinatally. A lesser degree of severity of IUGR, the absence of maternal complications / diseases during pregnancy, and no Doppler examination during the course of pregnancy were associated with a higher chance of antenatal non-detection of IUGR. Although not statistically significant, we found that antenatal non-detection of IUGR was about two times more likely in women with migration background (OR 1.8; 95 %-KI: 0.68, 4.56) as compared to non-migrants. The physician survey among primary care gynecologists indicates considerable variation in antenatal detection and management of (suspected) IUGR, e.g. in the use of cut-off values to classify a fetus as SGA. The results of these investigations indicate that there is a substantial potential for improvement in routine antenatal care in Germany. Better antenatal detection of IUGR may be aided by the establishment and implementation of a standardized terminology and definition of IUGR and (to the extent possible) the determination of an evidence-based management of (suspected) suboptimal fetal growth. One conceivable option is the implementation of a mandatory Doppler examination shortly before birth, in general or at least for some subgroups (e.g. women with migration background). Further research (with larger study populations) is needed to examine whether women with migration background or low socioeconomic status have a higher chance of antenatal non-detection of IUGR and to further investigate possible causal factors.

Publikationsübersicht

Insgesamt fließen folgende Publikationen in diese kumulative Dissertation ein (siehe Anhang):

1. **Ernst SA**, Brand T, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Zeeb H: Care-Related and Maternal Risk Factors Associated with the Antenatal Nondetection of Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study from Bremen, Germany. *BioMed Research International* 2017, 2017:1746146.
2. **Ernst SA**, Brand T, Petersen K, Zeeb H: Variation in the definition of intrauterine growth restriction in routine antenatal care: a physician survey among gynecologists in Northwest Germany. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018a, 31(16):2141-2147.
3. **Ernst SA**, Brand T, Lhachimi SK, Zeeb H: Combining Internet-Based and Postal Survey Methods in a Survey among Gynecologists: Results of a Randomized Trial. *Health Services Research* 2018b, 53(2):879-895.

Alle drei Publikationen sind Erstautorenschaften. Die drei Publikationen wurden in einem Peer-Review-Verfahren begutachtet und in internationalen Fachzeitschriften publiziert. Die Zusammenfassungen (Abstracts) der genannten Publikationen sind in der Anlage der Arbeit enthalten. Die drei Einzelpublikationen werden in der folgenden Ausarbeitung mit einem ^P gekennzeichnet.

Zusätzliche Publikationen

Folgende Publikationen sind nicht Kernelemente der vorliegenden Dissertation, tragen aber jeweils relevante zusätzliche Erkenntnisse bei. Darauf wird an entsprechender Stelle dieses Rahmenpapiers Bezug genommen.

1. **Ernst SA**, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H: Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:371.
2. **Ernst SA**, Gunther K, Frambach T, Zeeb H: Prenatal recruitment of participants for a birth cohort study including cord blood collection: results of a feasibility study in Bremen, Germany. *German Medical Science* 2015, 13:Doc04.

1. Hintergrund

Erste Grundsteine für die spätere Gesundheit in verschiedenen Lebensphasen werden bereits vor der Geburt gelegt. Begründet wurde die sogenannte *Barker Hypothese* bereits 1989 durch Barker et al. [1], die eine Assoziation zwischen geringem Geburtsgewicht und koronarer Herzkrankheit im späteren Lebensverlauf herstellten. Inzwischen ist hinreichend bekannt, dass insbesondere in der Schwangerschaft sowie in der postnatalen Phase eine erhöhte Vulnerabilität in Bezug auf gesundheitsgefährdende Einflussfaktoren besteht [2, 3]. Entwicklungsdefizite sowie verschiedene (chronische) Erkrankungen können ihren Ursprung bereits in den als besonders kritisch geltenden Zeitfenstern der pränatalen und frühkindlichen Phase haben (z.B. durch eine Mangelversorgung des Fetus).

Unterschiede in der Säuglingssterblichkeit (d.h. im Alter <1 Jahr) zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen können als sensibler Indikator für die allgemeine Gesundheitssituation innerhalb eines Landes oder einer sozialen Gruppe gesehen werden. Darüber hinaus wird die Säuglingssterblichkeit zur Beurteilung der medizinischen Versorgung von Schwangeren herangezogen [4-6]. Unterscheiden sich bestimmte Bevölkerungsgruppen (z.B. Personen mit Migrationshintergrund, Angehörige niedriger sozialer Schichten) hinsichtlich einer höheren Säuglingssterblichkeit im Vergleich zur Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes, kann dies Ausdruck sozialer Benachteiligung und / oder Folge von Zugangsbarrieren zu gesundheitlichen Leistungen sein. Eine adäquate Schwangerenversorgung sowie gesundheitsfördernde und präventive Maßnahmen von der Konzeption bis zum ersten Geburtstag sind von zentraler Bedeutung für die Gesundheit von Mutter und (ungeborenem) Kind [7].

Durch verschiedene Studien ist belegt, dass Angehörige sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen und Personen mit Migrationshintergrund gesundheitsbezogene Leistungen im Vergleich zur Mehrheitsbevölkerung in geringerem Maße in Anspruch nehmen. Diese Unterschiede können sowohl Ausdruck einer ungleichen Nutzung als auch eines ungleichen Zugangs zu diesen Leistungen sein [4]. Der Zugang zu gesundheitsbezogenen Leistungen kann für Personen mit Migrationshintergrund z.B. durch wirtschaftliche, sprachliche oder kulturelle Barrieren erschwert sein [4]. Weiterhin sind Barrieren zu nennen, die aufgrund von Verhaltensweisen auf Versorgerseite entstehen (z.B. keine Versorgung in der jeweiligen Muttersprache) oder mit dem rechtlichen Aufenthaltsstatus zusammenhängen. In Deutschland wurde für Personen mit Migrationshintergrund ein Risiko für eine Mangel- und Fehlversorgung festgestellt [4, 6, 8]. Allerdings zeigt sich in der Gesamtheit kein konsistentes Bild. Im Folgenden wird zunächst auf die Bedeutung gesundheitlicher Ungleichheit, die gesundheitliche Relevanz der prä- und perinatalen Phase sowie Unterschiede in verschiedenen perinatalen Outcomes zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen eingegangen. Es werden relevante Aspekte in Bezug auf die Schwangerenversorgung im Allgemeinen und im Besonderen in Bezug auf die gesundheitliche Versorgung von Schwangeren mit Migrationshintergrund betrachtet.

1.1. Gesundheitliche Ungleichheit und prä- und perinatale Gesundheit

Negative Auswirkungen auf die Gesundheit im Zusammenhang mit Armut und sozialer Ungleichheit für Angehörige sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen sind in der Literatur gut belegt [9, 10]. Auch auf die prä- und perinatale Gesundheit wirken unterschiedliche Faktoren, die eine gesundheitliche Ungleichheit begünstigen können. Als Beispiel seien hier soziale Benachteiligung, unzureichende pränatale und perinatale Versorgung, bestehende sprachliche Barrieren, kulturelle Faktoren und möglicherweise bestehende und bislang unzureichend erforschte genetische Faktoren zu nennen.

Die genannten Faktoren können mitunter zu einer höheren Frühgeburtlichkeit und höheren Säuglingssterberaten bei Angehörigen sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen, u.a. Frauen mit Migrationshintergrund führen [11]. Personen mit Migrationshintergrund unterscheiden sich von der Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes der Migration, u.a. hinsichtlich des Akkulturationsstatus, sozioökonomischen Aspekten sowie ihrem Bevölkerungsanteil nach Region [12].

In den letzten Jahrzehnten ist die Säuglingssterblichkeit in Deutschland drastisch gesunken. Im Jahr 1988 verstarben 7,4 deutsche Kinder je 1.000 Lebendgeborenen, noch bevor sie das erste Lebensjahr vollendet hatten [4]. Im 3-Jahres-Durchschnitt für die Jahre 2006 – 2008 betrug sie 3,7 je 1.000 Lebendgeborene [13]. Zum Vergleich wurde für das Jahr 1988 eine Säuglingssterblichkeit für Lebendgeborene ausländischer Mütter von 8,8 je 1.000 Lebendgeborenen berichtet. Für das Jahr 2000 wurde eine deutlich höhere Säuglingssterberate von 10,2 je 1.000 ausländischen Lebendgeborenen gegenüber nur etwa 4,0 je 1.000 deutschen Lebendgeborenen berichtet [4]. Diese Berechnungen gaben Anlass zu vermuten, dass zwischen diesen Gruppen erhebliche gesundheitliche und soziale Unterschiede bestehen. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen für das Jahr 2000 ist allerdings besonders hoch, da Neugeborene von ausländischen Eltern, von denen ein Elternteil seit mindestens acht Jahren rechtmäßig in Deutschland lebt, seit dem 1. Januar 2000 die deutsche Staatsangehörigkeit erhalten. Durch die Änderungen im Staatsangehörigkeitsrecht wird die Interpretation dieser Unterschiede deutlich erschwert. Statistisch gesehen haben die Änderungen dazu geführt, dass sich die Anzahl der Neugeborenen mit ausländischer Staatsangehörigkeit nahezu halbiert hat. Je nachdem, auf welcher Grundlage die Sterbeziffer berechnet wird (je Neugeborenem mit ausländischer Staatsangehörigkeit versus je Mutter mit ausländischer Staatsangehörigkeit), ergeben sich unterschiedliche Werte.

Wird die Säuglingssterblichkeit für das Jahr 2000 auf Basis der Lebendgeborenen von Müttern mit ausländischer Staatsangehörigkeit berechnet, ergibt sich eine Säuglingssterblichkeit von 3,98 je 1.000 [4]. In den Folgejahren bleibt allerdings ein höherer Wert für verstorbene ausländische Säuglinge je 1.000 ausländische Lebendgeborene bestehen. Ob Säuglinge von ausländischen Eltern, die kürzer als acht Jahre rechtmäßig in Deutschland leben, tatsächlich eine erhöhte Säuglingssterblichkeit aufweisen, kann nur vermutet werden [4]. Insgesamt kann für Bevölkerungsgruppen mit niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit eine höhere Säuglingssterblichkeit angenommen werden. Dies kann ursächlich auf Risikofaktoren für beispielsweise niedriges Geburtsgewicht (z.B. bedingt durch Tabakkonsum der Mutter) oder eine geringere Wahrnehmung der Vorsorge zurückzuführen sein, welche in diesen Bevölkerungsgruppen häufiger vorkommen [13].

Eine Reihe internationaler Studien hat Unterschiede in perinatalen Outcomes zwischen Kindern aus Familien mit Migrationshintergrund und solchen aus Familien ohne Migrationshintergrund nachgewiesen. Insbesondere hinsichtlich Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht sowie kongenitalen Anomalien unterscheiden sich genannte Gruppen. Dabei wiesen Kinder aus Familien mit Migrationshintergrund in der Regel ein höheres Risiko für derartige unerwünschte Geburtsoutcomes auf [14-20].

Insgesamt betrachtet zeigt sich jedoch in der Literatur kein konsistentes Bild bezogen auf Unterschiede in verschiedenen perinatalen Outcomes und perinataler Mortalität in Bevölkerungsgruppen mit und ohne Migrationshintergrund. Ein systematisches Review sowie eine Übersichtsarbeit, welche im Jahr 2009 publiziert wurden, beschäftigten sich mit den wichtigsten Zusammenhängen von perinatalen Outcomes und Migration in europäischen Ländern. Das systematische Review kam zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Migrationshintergrund bezüglich perinataler Outcomes (z.B. geringes Geburtsgewicht,

Frühgeburtlichkeit) sowie perinataler Mortalität benachteiligt sind und dass diese Nachteile über Generationen hinweg bestehen bleiben können [21].

Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit zeigten für bestimmte Migrantenpopulationen eine ebenso gute oder sogar bessere perinatale Gesundheit im Vergleich zur Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes. Eine mögliche Erklärung ist im *Healthy-Migrant-Effekt* zu sehen (siehe auch Abschnitt 1.3). Für weitere untersuchte Migrantenpopulationen haben sich insgesamt schlechtere perinatale Outcomes gezeigt, die von den Autoren durch Unterschiede im gesundheitsbezogenen Verhalten, sozialen Milieus und sozioökonomischen Aspekten sowie Ungleichheiten in der Inanspruchnahme und dem Zugang zu gesundheitsbezogenen Leistungen erklärt wurden [22].

Zwei systematische Reviews aus dem Jahr 2013 untersuchten die Inanspruchnahme der Schwangerenversorgung von Frauen mit Migrationshintergrund in westlichen Ländern sowie Faktoren, die möglicherweise mit einer unzureichenden Schwangerenversorgung in dieser Bevölkerungsgruppe zusammenhängen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien (n=25 / 29) des ersten Reviews zeigte, dass für Frauen mit Migrationshintergrund häufiger eine unzureichende bzw. inadäquate Versorgung (z.B. später Zeitpunkt der ersten Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung, geringe Anzahl der in Anspruch genommenen Untersuchungstermine) in der Schwangerschaft vorlag. Dabei zeigten sich große Unterschiede in Bezug auf das angegebene Herkunftsland. Die Ergebnisse des Reviews zeigten auf, dass eine unzureichende Schwangerenversorgung mit einem maternalen Alter <20 Jahre, Parität >1, Vorliegen von Sprachbarrieren, einer Schulausbildung <5 Jahre, ungeplanter Schwangerschaft sowie dem Fehlen einer Krankenversicherung assoziiert war. Prädiktoren für eine inadäquate Versorgung in der Schwangerschaft wurden allerdings nur in drei der in das Review eingeschlossenen Studien untersucht, daher sind die Ergebnisse von limitierter Aussagekraft [23].

Ergebnisse des zweiten Reviews wiesen darauf hin, dass eine Vielzahl von Faktoren sowohl begünstigend als auch hinderlich mit der Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung assoziiert war (z.B. kultureller Hintergrund, berufliche Stellung im Zielland, soziales Netzwerk, Expertise auf Versorgerseite, Kommunikation). Fehlendes Wissen über das entsprechende Gesundheitssystem sowie sprachliche Barrieren zeigten sich konsistent in mehreren Studien als hinderliche Faktoren für die Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung. Faktoren, die konsistent in verschiedenen Studien begünstigend mit der Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung in Verbindung gebracht wurden, waren Verfügbarkeit von muttersprachlichen Informationsmaterialien sowie Versorgung in der jeweiligen Muttersprache [24].

Eine Studie auf Grundlage bundesweiter Daten der deutschen Perinatalerhebung für die Jahre 2004 - 2007 konnte keine bedeutenden Unterschiede im Hinblick auf Geburtsoutcomes wie niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtslichkeit oder Fehlbildungen zwischen Frauen ausländischer und deutscher Herkunft nachweisen. Für Frauen türkischer Herkunft zeigte sich allerdings ein 1,4-mal so hohes Risiko für Totgeburtslichkeit im Vergleich zu deutschen Frauen [25]. Damit bestätigte die Studie die Ergebnisse aus dem Jahr 2000, allerdings erscheinen die Unterschiede geringer. Im Gegensatz zu Ergebnissen verschiedener anderer europäischer Studien [7, 14, 18] war die erhöhte Totgeburtslichkeit bei Frauen mit Migrationshintergrund in Deutschland allerdings nicht mit einer geringeren oder späteren Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung assoziiert [25]. In einer weiteren Studie aus Deutschland wurden Berliner Daten der Perinatalerhebung für zwei Zeiträume, 1993 - 1997 und 2003 - 2007, verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Chancen für das Auftreten der Mehrheit der untersuchten unerwünschten perinatalen Outcomes für Frauen türkischer Herkunft mit der Zeit verringert haben.

Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung (Zeitpunkt der ersten Inanspruchnahme und Gesamtanzahl von Terminen der Schwangerenversorgung) zwischen Frauen türkischer und deutscher Herkunft, die sich jedoch ebenfalls mit der Zeit verringerten [26].

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2014 zum Vergleich perinataler Daten türkeistämmiger und deutscher Frauen in Berlin zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl von Terminen / Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenversorgung. Allerdings wiesen türkeistämmige Frauen ein signifikant höheres Risiko für eine postpartale Anämie auf und die Sectio-Häufigkeit war signifikant niedriger [11].

1.2. Erklärungsansätze zur gesundheitlichen Ungleichheit

Frühere Modelle zur Erklärung der gesundheitlichen Ungleichheit berücksichtigen strukturelle (z.B. Arbeits- und Wohnumfeld), materielle (z.B. Einkommensverhältnisse), kulturelle (z.B. durch Sozialisierung und kulturelles Umfeld geprägte Einstellungen und Verhaltensweisen) sowie verhaltensbezogene (z.B. gesundheits- und lebensstilbezogenen Verhaltensweisen) Determinanten auf Mikro- und insbesondere auf Mesoebene, um die beobachteten Unterschiede in der Mortalität und Morbidität zu erklären [27, 28]. Weiterentwickelte Modelle beziehen auch Faktoren wie Geschlecht und Migrationshintergrund unter einer lebenslaufbezogenen Perspektive mit in die Überlegungen ein [29]. Durch die WHO-Kommission *Social Determinants of Health* wurde im Jahr 2008 ein Modell zur Erklärung gesundheitlicher Ungleichheit publiziert, welches makrosoziologische Einflüsse in den Vordergrund stellt (siehe Abbildung 1). In einem umfassenden Bericht zur Verringerung der gesundheitlichen Ungleichheit wird dargelegt, dass Unterschiede zwischen Angehörigen sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen und solchen aus besser gestellten Bevölkerungsgruppen durch die Ausrichtung der jeweiligen Gesundheitssysteme eher vergrößert als verringert werden.

Neben Prozessen auf globaler Ebene wirken strukturelle Determinanten auf Makroebene (makroökonomische Politik, Sozialpolitik, öffentliche Bildungs-, Gesundheits- und Sozialversicherungssysteme sowie politische Entscheider und Regierende und das gesellschaftliche Wertesystem) auf die gesundheitliche Ungleichheit. Dies birgt das Potential, dass nationale Gesundheitssysteme ebenso zu einer Verringerung gesundheitlicher Ungleichheit beitragen könnten, beispielsweise durch eine sektorenübergreifende Kooperation für eine gerechtere Distribution von gesundheitlichen Ressourcen [10, 30].

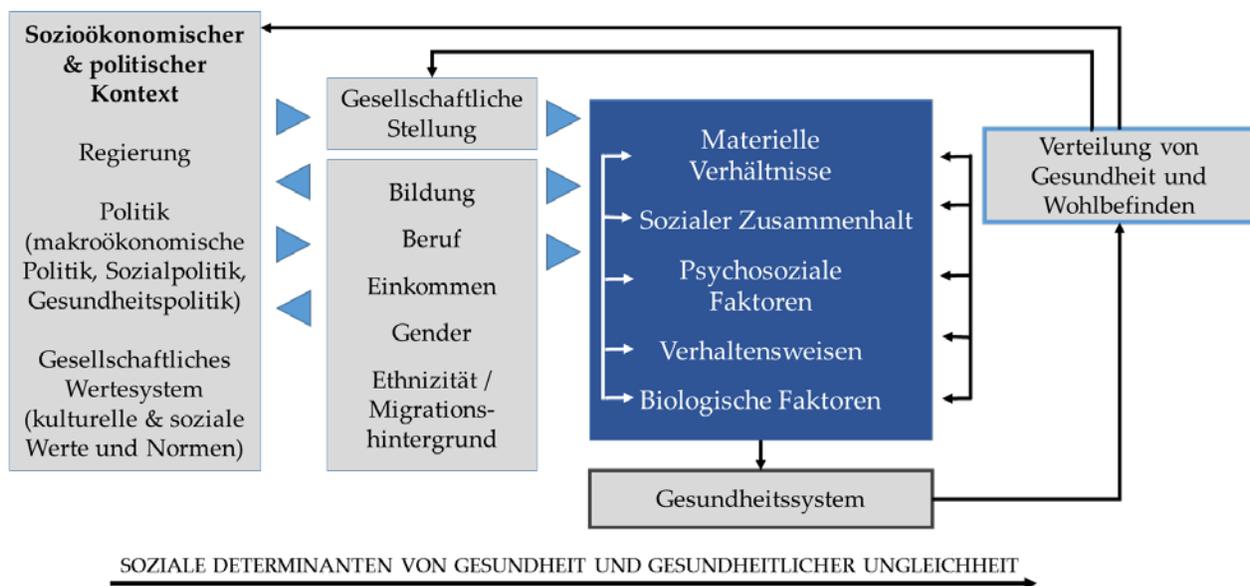


Abbildung 1: Framework der WHO-Kommission "Social Determinants of Health" zur Erklärung der gesundheitlichen Ungleichheit nach Lampert et al. 2016 (eigene Übersetzung) [10, 30]

1.3. Modelle zum Zusammenhang zwischen Migration und Gesundheit

Der Migrationshintergrund kann als eigenständige Determinante sozialer und gesundheitlicher Ungleichheit verstanden werden. „Migration beinhaltet Chancen und Risiken – in sozialer, ökonomischer und auch gesundheitlicher Hinsicht. Migranten [...] sind eine Gruppe innerhalb der Bevölkerung, die weder leicht zu definieren noch leicht zu erreichen ist. Sie stellen Public Health daher vor besondere Herausforderungen.“ [[31], S. 686].

Auf Basis von Mikrozensus-Daten aus dem Jahr 2016 berichtete das Statistische Bundesamt, dass schätzungsweise ein Fünftel (22,5 %) der in Deutschland lebenden Bevölkerung einen Migrationshintergrund aufweist. Dabei sind diese Menschen entweder selbst aus einem anderen Land zugewandert oder sie leben schon in zweiter oder höherer Generation in Deutschland, sind also beispielsweise Kinder und Enkelkinder von zugewanderten Personen und nicht selbst migriert. Gegenüber dem Vorjahr ist ein Zuwachs von 8,5 % zu verzeichnen, welcher vor allem auf die hohe Zuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern in den Jahren 2015 und 2016 zurückzuführen ist. [32]. Durch wissenschaftliche Studien ist hinreichend belegt, dass Personen mit Migrationshintergrund gegenüber der Mehrheitsbevölkerung andere gesundheitliche Risiken und Verhaltensweisen aufweisen können [4, 33]. Sowohl in kontextbezogenen (z.B. lokale Arbeitslosenrate, empfundener Mangel an öffentlichen Dienstleistungen) als auch in individuellen (z.B. Geschlecht, Alter, Bildungsstatus) Faktoren gesundheitlicher Ungleichheit sind Migranten oftmals im Vergleich zur Mehrheitsbevölkerung benachteiligt (*double jeopardy*) [34]. Die genannten kontextuellen sowie individuellen Faktoren tragen weiter zur Komplexität der ursächlichen Zusammenhänge zwischen Migration und Gesundheit bei. Inzwischen existieren verschiedene Erklärungsansätze bzw. Modelle zum Zusammenhang zwischen Migration und Gesundheit.

Zunächst ist an dieser Stelle die *Theorie der positiven Selektion*, der sogenannte *Healthy-Migrant-Effekt*, zu nennen. Obwohl zugewanderte Personen oftmals im Vergleich zur Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes sozioökonomisch benachteiligt sind, weisen sie einen überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand bzw. einen Mortalitätsvorteil relativ zur Bevölkerung des Ziellandes der Migration auf [4, 35]. Angenommen wird, dass überwiegend junge und gesunde Personen migrieren sowie kranke und alte Personen in ihr jeweiliges Herkunftsland zurückkehren.

Es findet also eine Selbstselektion statt und folglich sind Personen mit Migrationshintergrund nicht tatsächlich *gesünder*, sondern die Gesundheit dieser Bevölkerungsgruppe wird aufgrund demografischer und soziologischer Faktoren verzerrt abgebildet [35].

An diese Überlegungen schließt das sogenannte Modell der *Health Transition* an, in welchem Migration als gesundheitlicher Übergang beschrieben wird [36]. Grundlegende Annahme dieses Modells ist, dass zwischen den Populationen von weniger entwickelten und entwickelten Ländern Unterschiede hinsichtlich der lebensgeschichtlichen Expositionen bestehen. Personen mit Migrationshintergrund aus weniger entwickelten Ländern, die noch eine hohe Mütter- und Kindersterblichkeit aufweisen, wandern in Zielländer mit einer geringeren Sterblichkeit, die vorrangig durch chronische Erkrankungen bedingt ist, ab. Es wird davon ausgegangen, dass sich der Gesundheitszustand der Migrantinnen und Migranten an den Gesundheitszustand der Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes angleicht. Wesentlich zur Verbesserung des Gesundheitszustandes der Migrantinnen und Migranten tragen dabei die bestehende bessere Gesundheitsversorgung im Zielland (*therapeutische Komponente*) als auch verbesserte hygienische Bedingungen sowie niedrigere umweltbezogene Belastungen bei. Darüber hinaus sind Migrantinnen und Migranten aber auch neuen Risikofaktoren im Zielland der Migration ausgesetzt (*Risikofaktorenkomponente*), wie beispielsweise höherem Tabakkonsum, ungesünderer Lebensweise und Bewegungsmangel [35, 37].

Als übergeordnete Komponente muss im Modell der Gesundheitsentwicklung von Personen (mit Migrationshintergrund) zudem die Lebenslaufperspektive berücksichtigt werden. Lebenslaufperspektivische Überlegungen haben sich in den letzten Jahren in der Epidemiologie etabliert [37, 38]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass gesundheitliche Ungleichheit durch eine Reihe von verschiedenen Faktoren verursacht wird, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Lebensverlauf auftreten können.

Beispielsweise kann gesundheitliche Ungleichheit während der Schwangerschaft und in der frühen Kindheit zu gesundheitlicher Ungleichheit im weiteren Lebensverlauf beitragen [39]. Weiterhin können genannte Faktoren generationsübergreifend wirken, d.h. Expositionen, die auf die erste Migrantengeneration gewirkt haben, können einen nachhaltigen Einfluss auf kommende Generationen (2. und höhere Migrantengeneration) ausüben [38, 40, 41].

Neben der Komplexität dieses Forschungsgegenstandes ergeben sich für die Durchführung wissenschaftlicher Studien auch forschungsmethodische Herausforderungen, u.a. hinsichtlich der zu untersuchenden Zielgruppen. Das Einbinden von (werdenden) Müttern mit Migrationshintergrund in wissenschaftliche Forschungsvorhaben einerseits sowie die Befragung von Ärztinnen und Ärzten zu wissenschaftlichen Zwecken andererseits bergen jeweils spezifische Herausforderungen, die im Folgenden dargelegt werden.

1.4. Forschungsmethodische Aspekte

Nicht nur das Themengebiet an sich ist komplex und schwer wissenschaftlich abbildbar; durch die spezifischen Zielgruppen (Mütter mit Migrationshintergrund sowie niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen; siehe Kapitel 4) bestehen darüber hinaus forschungsmethodische Herausforderungen. Abhängig vom Stellenwert in dieser Dissertation folgt ein kurzer Aufriss zur Rekrutierung diverser Bevölkerungsgruppen für epidemiologische Studien. Größeres Augenmerk wird auf Befragungen auf Versorgerseite gelegt. Befragungen von Ärztinnen und Ärzten generieren wichtige Erkenntnisse im Rahmen der Versorgungsforschung, gleichzeitig sind diese Befragungen in der Regel durch eine geringe Response gekennzeichnet.

Die geringe Teilnahmebereitschaft von Ärztinnen und Ärzten ist vermutlich auf die hohe Arbeitsbelastung sowie (insbesondere für niedergelassene Praxisärzte) eine oftmals nur geringe Forschungsorientierung zurückzuführen. Dies führt dazu, dass sie für die Forschung schwer zu erreichen sind [42, 43].

1.4.1. Rekrutierung diverser Bevölkerungsgruppen

Die Rekrutierung von diversen Bevölkerungsgruppen (z.B. sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen, Populationen mit Migrationshintergrund) stellt eine zentrale Herausforderung in der (sozial-) epidemiologischen Forschung dar, die aus Public Health-Perspektive von großer Wichtigkeit ist [44]. In der Regel werden Menschen mit Migrationshintergrund nicht entsprechend ihres Anteils an der Bevölkerung in wissenschaftliche Studien eingebunden bzw. werden *per se* ausgeschlossen oder der Migrationshintergrund wird nicht differenziert genug erfasst [45]. Dies erschwert eine adäquate und differenzierte Bestimmung des Gesundheitszustandes verschiedener Bevölkerungsgruppen sowie die Ableitung eines möglichen Interventionsbedarfs. Menschen mit Migrationshintergrund stellen für die wissenschaftliche Forschung eine Bevölkerungsgruppe dar, die schwierig zu erreichen ist. Bedingt ist dies beispielsweise durch Sprachbarrieren und Unterschiede in den Werte- und Normvorstellungen [44]. Faktoren, die mit dem sozialen Status und kulturellem Hintergrund zusammenhängen, können Interessen, Erwartungen, Verständnis, Motivation und *Decision-Making-Process* von Individuen in Bezug auf die Teilnahmebereitschaft an wissenschaftlichen Forschungsvorhaben beeinflussen [46]. Eine subgruppenspezifische Vorgehensweise (die über ein *Oversampling* hinausgeht), beispielsweise durch kultursensibel ausgerichtete Erhebungsinstrumente, soziale Netzwerkarbeit und Identifizierung von Schlüsselpersonen für Menschen mit Migrationshintergrund, erscheint notwendig, um diese Bevölkerungsgruppen für eine Teilnahme an wissenschaftlichen Studien zu gewinnen [47-49].

1.4.2. Methodische Herausforderungen und Herangehensweisen bei Befragungen von Ärztinnen und Ärzten

Befragungen von Ärztinnen und Ärzten stellen ein zentrales Instrument in der Versorgungsforschung dar. Sie liefern bedeutende Informationen in Bezug auf ärztliches Wissen, Einstellungen, die gängige Praxisroutine und den ärztlichen *Decision-Making-Process* bezüglich der Diagnosestellung und dem weiteren Behandlungsvorgehen sowie hinsichtlich der Implementierung von Public Health Interventionen [42, 50]. Im Vergleich zu Befragungen in der Allgemeinbevölkerung sind Befragungen von Ärztinnen und Ärzten jedoch oftmals durch eine geringere Response gekennzeichnet [43, 51]. Folglich sind sie hinsichtlich ihrer Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse limitiert [43, 52-54]. Es wird angenommen, dass zukünftig die Teilnahmebereitschaft in Ärztebefragungen sogar noch weiter abnehmen wird [52, 55, 56].

Wie sich die Response in Befragungen von Ärztinnen und Ärzten steigern lässt, wurde in zahlreichen Studien sowie verschiedenen systematischen Reviews untersucht. Der Fokus der Untersuchungen lag hierbei mehrheitlich auf traditionellen Befragungsmethoden, wie beispielsweise rein postalischen oder telefonischen Befragungen sowie Befragungen per Fax [42, 43]. Internetbasierte Befragungen von Ärztinnen und Ärzten waren bisher weniger Gegenstand der Forschung.

Folgende Faktoren waren gemäß eines Literaturreviews, welches 24 Einzelstudien umfasste, nicht mit einer Erhöhung der Teilnahmebereitschaft unter Ärztinnen und Ärzten assoziiert: (i) Vorabinformation über die Studie, (ii) persönliche E-Mails und (iii) nicht-monetäre Incentives [42]. Dies steht im Widerspruch mit Ergebnissen aktuellerer Reviews, die zeigten, dass eine Vorabinformation über die Studie sowie die Unterstützung durch Organisationen mit Bezug zur Zielpopulation der Befragung bedeutende Faktoren darstellen, um die Relevanz der Befragung zu verdeutlichen und sich somit positiv auf die Teilnahmebereitschaft auswirken [56-58].

Einen weiteren wichtigen Aspekt in Befragungen stellt der Kontaktmodus dar. Für Ärztebefragungen wurde durch verschiedene Studien belegt, dass Befragungen mittels postalischem sowie telefonischem Kontakt zu einer höheren Response im Vergleich zur Kontaktaufnahme per Fax oder rein internetbasierten Befragungen geführt haben [43, 56]. In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob durch sogenannte mixed-mode Ansätze, d.h. initialer postalischer Kontakt gefolgt von internetbasierter Kontaktaufnahme oder umgekehrt [59-61], oder durch rein internetbasierte Befragungsmethoden [62] die Response in Ärztebefragungen gesteigert werden kann. Rein internetbasierte Befragungen erreichten im Vergleich zu Befragungen mittels mixed-mode Ansatz oder rein telefonischen und rein postalischen Befragungsmethoden eine geringere Response [43, 56]. Solange die unterschiedlichen Kontaktmodi aufeinander folgten, konnten mixed-mode Ansätze in Ärztebefragungen die Responserate steigern. Wurden verschiedene Möglichkeiten gleichzeitig angeboten, so wurde auch die Komplexität des Entscheidungsprozesses für die potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhöht und führte so zu einer geringeren Response [50, 59]. Unklar ist bislang, ob Befragungen von Ärztinnen und Ärzten mittels mixed-mode Ansätzen unter bestimmten Bedingungen, wie beispielsweise dem Vorliegen einer E-Mail-Adresse zur Bereitstellung des Survey-Links, zu einer höheren Responserate führen. Des Weiteren ist unklar, ob mixed-mode Befragungen zu Kosteneinsparungen gegenüber traditionellen postalischen Befragungsmethoden (z.B. durch geringere Portokosten und Druckkosten) führen.

2. Intrauterine Wachstumsverzögerung

2.1. Definitive Abgrenzung

Für den Begriff der intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) besteht bislang noch keine (international) konsentrierte Definition [63]. Mit dem Begriff IUGR werden Feten bezeichnet, die ihr genetisch vorbestimmtes Wachstumspotential aufgrund einer vorliegenden Pathologie *in utero* nicht ausschöpfen (können) [64, 65]. Davon abzugrenzen sind Feten oder Neugeborene mit einem ermittelten Schätzwert bzw. Geburtsgewicht, welches zwar am unteren Ende der Normalverteilung liegt, bei denen aber davon ausgegangen werden kann, dass sie völlig gesund und lediglich *konstitutionell klein* sind.

Weitestgehend international konsentriert ist, dass Feten bzw. Neugeborene, deren (Schätz-) Gewicht < 10. Gewichtsperzentile liegt, als *small for gestational age* (SGA) bezeichnet werden [65-67]. Hervorgehoben werden muss in diesem Zusammenhang, dass die Klassifizierung eines Fetus / Neugeborenen als SGA nicht gleichbedeutend mit einem pathologischen Wachstum ist. Schätzungsweise 70 % der als SGA klassifizierten Feten / Kinder sind völlig gesunde, *konstitutionell kleine* Feten / Kinder und haben ein normales perinatales Outcome [68-70]. Gleichzeitig liegt das Gewicht von Feten mit IUGR nicht zwangsläufig < 10. Gewichtsperzentile in Relation zum Gestationsalter und Geschlecht. In der Literatur findet sich allerdings oftmals eine synonyme Verwendung der beiden Begriffe IUGR und SGA und der Begriff SGA dient ebenso als indirekter Indikator für das Vorliegen einer IUGR [71].

Insgesamt betrachtet stellen Feten, die eine Wachstumsverzögerung aufweisen, eine überaus heterogene Gruppe dar, die sich beispielsweise hinsichtlich des Schweregrades der vorliegenden Wachstumsverzögerung, der kausalen Entstehungsfaktoren, der Versorgung während der Schwangerschaft und der gestellten Prognose stark unterscheiden [72, 73].

Die Unterscheidung zwischen gesunden aber *konstitutionell kleinen* Feten / Kindern und solchen mit pathologischer Wachstumsverzögerung in der routinemäßigen Versorgung ist von überaus großer klinischer Relevanz, da Feten mit pathologischer Wachstumsverzögerung im Vergleich zu Feten mit normalem Wachstum ein erhöhtes Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität aufweisen [74]. Gleichzeitig stellt diese Unterscheidung eine große Herausforderung in der Praxis dar. Unterschieden wird außerdem abhängig vom Gestationsalter zwischen einer früh auftretenden (*early onset*, < 34 Schwangerschaftswoche) sowie einer spät auftretenden (*late onset*, ≥ 34 Schwangerschaftswoche) IUGR [75]. Dabei treten im Wesentlichen zwei Grundformen der IUGR auf: (1) die symmetrische IUGR (*early onset*), welche schätzungsweise 25 % der Fälle ausmacht und bei welcher Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang gleichermaßen betroffen sind sowie (2) die asymmetrische IUGR (*late onset*), welche schätzungsweise 75 % der Fälle ausmacht. Aufgrund einer eingeschränkten Sauerstoff- und Substratversorgung des Fetus, z.B. durch eine eingeschränkte Plazentafunktion, kommt es bei der asymmetrischen IUGR zu einer ungleichen Entwicklung der Körperlänge und des Kopfumfangs in Relation zum Körpergewicht (*head and brain sparing*) [76].

2.2. Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz von IUGR in Westeuropa liegt schätzungsweise bei 3 - 10 % aller Schwangerschaften, wobei die Klassifizierung eines Fetus als IUGR oftmals eine Verdachtsdiagnose darstellt [64, 77-80]. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Schweregrad der Wachstumsverzögerung ebenso das Risiko für perinatale Morbidität und Mortalität steigt [70]. Die (Verdachts-) Diagnose auf einen SGA-Fetus wird in den meisten Fällen zu einem vergleichsweise späten Zeitpunkt in der Schwangerschaft gestellt, was durch das mehrheitlich späte Auftreten von SGA bzw. IUGR bedingt ist (*late onset* IUGR) [75].

Die ursächlichen Faktoren einer IUGR sind bisher noch unzureichend erforscht und durch eine große Heterogenität gekennzeichnet. Grob können die bislang bekannten ursächlichen Faktoren in mütterliche, fetale sowie uteroplazentare Faktoren eingeteilt werden. Im Rahmen der kürzlich veröffentlichten S2k-Leitlinie *Intrauterine Wachstumsrestriktion*, welche federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) entwickelt wurde, wurden folgende Risikofaktoren für die Entstehung einer IUGR identifiziert [81]. Zu den häufigsten bislang bekannten mütterlichen Faktoren zählen danach Drogen- / Nikotinabusus [82], Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft, wie z.B. Präeklampsie, Gestationshypertonie [83], maternales Alter (≥ 35 / > 40 Jahre) [84], Zustand nach intrauterinem Fruchttod (IUFT) [83] und Zustand nach SGA / IUGR [83], chronische Hypertonie [85], chronische Nierenerkrankungen [86], Antiphospholipidsyndrom [87] sowie Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung [88]. Daneben sind noch folgende weitere Faktoren mütterlicherseits bekannt: maternales Gewicht (erhöhter oder sehr niedriger Body-Mass-Index) [89], embryo- oder fetotoxische Medikamente [90], Alkoholabusus [91], Nulliparität [92] sowie chronische Atemwegserkrankungen, kardiale Erkrankungen mit zyanostischer Komponente [93] und systemischer Lupus erythematodes. Hervorgehoben werden muss, dass durch ein systematisches Review aus dem Jahr 2010 sowie einer weiteren Einzelstudie eine Assoziation zwischen niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit und IUGR hergestellt wurde [94, 95]. Zu den fetalen Faktoren zählen vor allem Chromosomenanomalien und syndromale Erkrankungen [96, 97], intrauterine Infektionen (v.a. Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen) sowie die Mehrlingsschwangerschaft [98]. Zu den uteroplazentaren Faktoren zählen vorzeitige Plazentalösung (Abruptio placentae) [99], Nabelschnuranomalie (Insertio velamentosa), Plazentainfarkte [100] sowie Plazentationsstörungen mit ungenügender Trophoblastinvasion und erhöhtem mütterlichem Präeklampsie-Risiko [101] sowie Plazentatumoren.

2.3. Antepartale Entdeckung der intrauterinen Wachstumsverzögerung

Eine frühzeitige antepartale Entdeckung sowie die (engmaschige) fetale Überwachung von SGA-Feten bzw. Feten mit einer pathologischen IUGR sind von zentraler Bedeutung, da IUGR mit perinataler Morbidität und Mortalität sowie mit verschiedenen chronischen Erkrankungen im späteren Lebensverlauf assoziiert ist [1, 65, 75, 77, 102-106]. Beobachtungsstudien, welche in den 1990er und den frühen 2000er Jahren durchgeführt wurden, zeigten geringe Sensitivitäten (25 - 30 %) für die antepartale Entdeckung von IUGR [107, 108]. Für Deutschland zeigte eine Beobachtungsstudie zur Effektivität von Ultraschalluntersuchungen in der routinemäßigen Schwangerenversorgung eine Sensitivität für die antepartale Entdeckung unter Routinebedingungen von lediglich 30 % der Feten mit IUGR und 40 % der Feten mit kongenitalen Anomalien. Ergebnisse derselben Studie zeigten die niedrigsten Entdeckungsraten (ER) bei niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen [107, 109]. Mögliche Gründe für die antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR wurden bislang nicht hinreichend erforscht. Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten populationsbasierten Studie zeigten, dass das Vorliegen einer IUGR zu einem vierfachen Anstieg der Totgeburtlichkeit im Vergleich zu Schwangerschaften mit zeitgerechter Entwicklung des Fetus führt. Wird die IUGR antepartal nicht entdeckt, erhöht sich das Risiko sogar um das Achtfache. Einzel betrachtet ist die IUGR damit einer der bedeutsamsten Risikofaktoren für Totgeburtlichkeit [110].

Hinsichtlich der Entdeckung von kongenitalen Anomalien wird dieses Bild durch verschiedene andere Studien aus Deutschland bestätigt [111, 112]. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen der Sensitivität der antepartalen Entdeckung sowie der Art der medizinischen Einrichtung (niedergelassene Praxis, Perinatalzentrum, Krankenhaus), der Qualität der apparativen Ausstattung und der Qualifikation und Erfahrung der Untersuchenden für kongenitale Anomalien ermittelt [113-120].

Bisher sind allerdings wenige Veröffentlichungen zu finden, die einen Fokus auf versorgungsbezogene Einflussfaktoren, wie z.B. Qualität der Ultraschallgeräte oder Qualifikation und Erfahrung der Untersuchenden legen.

Weitere Faktoren, die möglicherweise die Effektivität der Ultraschallscreenings in der routinemäßigen Versorgung beeinflussen, betreffen die Gleichheit des Zugangs zur Schwangerenversorgung sowie den eigentlichen Versorgungsprozess. Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Inanspruchnahme sowie dem Zeitpunkt der ersten Inanspruchnahme der Schwangerenversorgung zwischen Frauen unterschiedlicher sozialer Schichten und solchen mit Migrationshintergrund gezeigt. Diese Unterschiede waren für sozial Benachteiligte mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Schwangerschaftsoutcomes und Geburtsoutcomes assoziiert [25, 121-123]. Es ist daher wichtig, mögliche (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR zu identifizieren, beispielsweise hinsichtlich der sozialen Schichtzugehörigkeit und des Migrationsstatus. Hierdurch kann ein möglicher Interventionsbedarf abgeleitet werden und die Schwangerenversorgung für Subgruppen möglicherweise verbessert werden.

2.4. Diagnostik zur Abklärung einer möglichen IUGR

In der ärztlichen Diagnostik gilt der Ultraschall als allgemein anerkanntes Instrument, um das (nicht) zeitgerechte fetale Wachstum zu bewerten. In Deutschland sind nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) drei Ultraschalluntersuchungen (eine je Trimester) während der Schwangerschaft vorgesehen; ein genauer Zeitpunkt je Trimester wird jedoch nicht empfohlen [124]. Bei einem Verdacht auf ein nicht zeitgerechtes Wachstum bzw. Verdacht auf eine IUGR des ungeborenen Kindes ist gemäß den Mutterschafts-Richtlinien eine Dopplersonographie durchzuführen [124].

In den meisten Fällen werden diese Untersuchungen von Gynäkologinnen und Gynäkologen aus der Primärversorgung durchgeführt. Die Dopplersonographie der Nabelschnurarterie gilt als primäres Instrument der Diagnostik von IUGR / SGA und ist mit besseren perinatalen Outcomes in Risikopopulationen, v.a. beim Vorliegen einer IUGR, assoziiert [125-127].

Zur Behandlung einer Schwangerschaft mit manifester IUGR existieren derzeit keine effektiven ursachenorientierten Therapieoptionen. Neben der Ausschaltung von möglicherweise vorliegenden Noxen (z.B. Tabak- oder Drogenkonsum) sieht die antepartale Versorgung eine intensive Überwachung der Schwangerschaft vor. Außerdem kann der bestmögliche Geburtszeitpunkt bestimmt sowie der optimale Geburtsmodus gewählt werden, um eine Mangelversorgung des Fetus zu vermeiden [106, 128].

2.5. Populationsbezogene versus angepasste Wachstumskurven

Neben den bereits genannten diagnostischen Methoden wird seit einiger Zeit über die Verwendung von populationsbezogenen (*population-wide growth charts*) versus angepassten Wachstumskurven (*customized growth charts*) diskutiert [70, 129-131]. Im Vergleich zu populationsbezogenen Wachstumskurven, welche in der Praxis mehrheitlich Verwendung finden, beziehen *customized growth charts* Faktoren wie das fetale Geschlecht, die Größe und das Gewicht der Mutter sowie Parität und ethnische Herkunft der Eltern für eine Beurteilung des fetalen Schätzwertes mit ein [132]. Es existiert allerdings bisher kein konsistentes Bild, ob die Nutzung von solchen *individualisierten* Wachstumskurven zu einer Verbesserung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR führt.

3. Zwischenfazit und daraus resultierende wissenschaftliche Fragestellungen dieser Dissertation

Das übergeordnete Ziel dieser Dissertation stellt die Untersuchung der routinemäßigen Versorgung von Schwangerschaften mit suboptimalem fetalen Wachstum dar. International als auch für Deutschland wurden geringe Entdeckungsraten für IUGR berichtet [107, 108]. Bezüglich bestehender Unterschiede in der Säuglingssterblichkeit sowie verschiedener anderer perinataler Outcomes zwischen diversen Bevölkerungsgruppen zeigten sich sowohl national als auch international keine konsistenten Ergebnisse. Zu vermuten ist jedoch, dass Angehörige sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen (z.B. Migrantinnen) in Bezug auf bestimmte perinatale Outcomes (z.B. Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsverzögerung) und im Zugang zu gesundheitsbezogenen Leistungen der Schwangerenversorgung im Vergleich zu Bevölkerungsgruppen mit höherer sozialer Schichtzugehörigkeit sowie Nicht-Migrantinnen benachteiligt sind. Daneben kann angenommen werden, dass hinsichtlich einer einheitlichen Definition und Terminologie von IUGR / SGA erhebliche Unklarheiten in der routinemäßigen Schwangerenversorgung bestehen (siehe auch Abschnitt 2.1).

Ausgehend von den in den vorangegangenen Kapiteln der Dissertation beschriebenen Wissenslücken wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation überprüft, ob sich die antepartale Entdeckungsrate von suboptimalem fetalen Wachstum / IUGR im Vergleich zu den vor ca. 20 Jahren berichteten niedrigen Entdeckungsraten verbessert hat. Neben der Untersuchung von weiteren Faktoren (z.B. Parität, Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung) wurde aus sozialepidemiologischer Perspektive insbesondere untersucht, ob Mütter mit Migrationshintergrund und / oder Mütter mit niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit eine höhere Chance für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR im Vergleich zu Müttern ohne Migrationshintergrund bzw. Müttern mit höherer sozialer Schichtzugehörigkeit aufwiesen.

Im Rahmen der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen wurde die diagnostische Vorgehensweise in der routinemäßigen Schwangerenversorgung beim Verdacht auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum bzw. dem Vorliegen einer IUGR untersucht. Insbesondere wurden möglicherweise bestehende Unterschiede im Hinblick auf die Definitionen von IUGR / SGA sowie der Versorgungsprozess bei vermuteter / manifester IUGR betrachtet. Neben den inhaltlichen Aspekten wurden im Rahmen der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen auch forschungsmethodische Aspekte betrachtet. Es wurde untersucht, ob Befragungen von Ärztinnen und Ärzten mittels mixed-mode Ansätzen unter bestimmten Bedingungen (d.h. dem Vorliegen einer E-Mail-Adresse zur Bereitstellung des Survey-Links) zu einer höheren Responserate und / oder zu Kosteneinsparungen führen.

Zusammenfassend soll die vorliegende Dissertation dazu beitragen, den prä- und perinatalen Gesundheitszustand von Schwangeren und Säuglingen verschiedener Bevölkerungsgruppen sowie deren gesundheitliche Versorgung zu beschreiben und zu bewerten, Defizite in diesen Bereichen zu identifizieren sowie nach Ursachen zu suchen, welche die möglichen deskriptiven Befunde erklären. Insgesamt umfasst diese Dissertation somit sozialepidemiologische, versorgungsbezogene und forschungsmethodische Aspekte der intrauterinen Wachstumsverzögerung, die jeweils durch eigene empirische Untersuchungen analysiert wurden.

4. Material und Methoden der durchgeführten Studien

Eingebunden ist diese Dissertation primär in die BIUS-Studie: *Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss versorgungsbezogener Faktoren auf die antepartale Diagnose von intrauterinen Wachstumsverzögerungen (IUGR)*, die durch das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS durchgeführt und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wurde.

Ziel der Studie war es, die routinemäßige Versorgung von intrauterinen Wachstumsverzögerungen im Rahmen der Schwangerenversorgung abzubilden. Die BIUS-Studie umfasste zwei Module.

- Modul I: Fall-Kontroll-Studie mit Müttern von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 10. Gewichtspersentile in Abhängigkeit zum Gestationsalter und Geschlecht sowie
- Modul II: Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen im Land Bremen und in Niedersachsen. [133].

Eine detaillierte Darstellung des Studiendesigns sowie der methodischen Herangehensweise ist im vorab veröffentlichten Studienprotokoll der BIUS-Studie von Ernst et al. 2014 [133], welches als zusätzliche Publikation zu dieser Dissertation beiträgt sowie in den Volltexten der Publikationen dieser Dissertation (Ernst et al. 2017^P, Ernst et al. 2018a^P, Ernst et al. 2018b^P) zu finden. In den folgenden Abschnitten erfolgt eine kurze Darstellung zum Material und zur methodischen Herangehensweise der durchgeführten Untersuchungen.

4.1. Fall-Kontroll-Studie

Das erste Modul der BIUS-Studie wurde als krankenhausbasierte, prospektive Fall-Kontroll-Studie in drei Bremer Geburtskliniken durchgeführt. Es handelte sich um eine Primärdatenerhebung über einen Zeitraum von 2 ½ Jahren.

Prospektiv wurden Mütter von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 10.$ Gewichtsperzentile in Relation zum Gestationsalter und Geschlecht (*small for gestational age*, SGA) eingeschlossen und von speziell geschulten Interviewerinnen mittels computergestützten persönlichen Interviews (CAPI) bzw. computergestützten telefonischen Interviews (CATI) befragt.

Wesentliche Ziele der Fall-Kontroll-Studie waren (1) die Überprüfung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR im Vergleich zu den berichteten niedrigen Sensitivitäten aus Studien von vor ca. 20 Jahren, (2) die Untersuchung des Einflusses von mütterlichen als auch versorgungsbezogenen Faktoren auf die antepartale Diagnose von intrauterinen Wachstumsverzögerungen sowie (3) die Identifikation von möglichen (Hoch-) Risikogruppen für die antepartale Nicht-Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum (z.B. Mütter mit Migrationshintergrund oder niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit).

Neben Angaben zu ihrer allgemeinen Gesundheit, ihrer Schwangerschaft und der Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung wurden die Teilnehmerinnen auch um soziodemografische Angaben gebeten. Genutzte Erhebungsinstrumente zur Messung der Outcomes und weiteren relevanten Parametern waren (i) Daten, die nach der Geburt in der Geburtsklinik von den Ärztinnen und Ärzten mittels des standardisierten *Dokumentationsbogen Geburt* (Geburtsbogen) erhoben wurden sowie (ii) Daten der computergestützten persönlichen Interviews (CAPI / CATI) mit den Müttern von Neugeborenen mit SGA bzw. IUGR.

Für die Unterscheidung zwischen Fällen und Kontrollen wurden sowohl Daten des Geburtsbogens als auch Daten aus dem CAPI / CATI herangezogen und folgende Definitionen festgelegt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Fall- und Kontrollunterscheidung im Rahmen der BIUS-Studie

Fälle	Kontrollen
<p>Eine IUGR / SGA wurde antepartal nicht entdeckt, wenn...</p>	<p>Eine IUGR / SGA wurde antepartal erfolgreich entdeckt, wenn...</p>
<p>...(1) im Geburtsbogen angegeben worden ist, dass vor der Geburt keine IUGR bekannt war und / oder die Diagnose erstmalig zum Zeitpunkt der Geburt bzw. kurz nach der Geburt bei der ersten Vorsorgeuntersuchung des Neugeborenen erfolgte und</p>	<p>...(1) im Geburtsbogen angegeben wurde, dass vor der Geburt eine IUGR bekannt war und zu welchem Zeitpunkt dies erfolgte und</p>
<p>...(2) im CAPI angegeben worden ist, dass die betreuende Gynäkologin / der betreuende Gynäkologe die werdende Mutter nicht auf eine mögliche Wachstumsverzögerung hingewiesen hatte.</p>	<p>...(2) im CAPI angegeben wurde, dass die betreuende Gynäkologin / der betreuende Gynäkologe die werdende Mutter auf eine mögliche Wachstumsverzögerung hingewiesen hatte sowie zu welchem Zeitpunkt dies erfolgte.</p>

Diese Fall-Kontroll-Definition wurde in dieser Studie auch international erstmalig verwendet. Neben vergleichenden deskriptiven Analysen und anschließenden stratifizierten Auswertungen für verschiedene Expositionen wie mütterliche und sozioökonomische Faktoren, mütterliche Erkrankungen und Komplikationen während der Schwangerschaft und Entbindung sowie versorgungsbezogene Faktoren, wurden mittels multivariabler logistischer Regressionsanalysen Assoziationen zwischen versorgungsbezogenen und mütterlichen Faktoren und der Nicht-Entdeckung von IUGR ermittelt. Sensitivitätsanalysen wurden hinsichtlich der Frage durchgeführt, ob Unterschiede in der Methode der Diagnosestellung von IUGR / SGA sowie der Identifizierung von Fällen und Kontrollen (Angaben im CAPI vs. Angaben im Geburtsbogen) bestehen. Überdies wurden für die Bestimmung einer IUGR verschiedene Cut-Offs (d.h. Geburtsgewicht < 10./ < 5./ < 3. Gewichtsperzentile in Relation zum Gestationsalter und Geschlecht) herangezogen.

Die methodische Vorgehensweise zu dieser Einzelpublikation der vorliegenden Dissertation ist im entsprechenden Volltext (Ernst et al. 2017^P) detailliert beschrieben.

4.2. Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen

Das zweite Modul der BIUS-Studie wurde als Querschnittsbefragung unter niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen im Land Bremen und in Niedersachsen von Januar 2014 bis Juli 2014 durchgeführt. Wesentliches inhaltliches Ziel der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen war es, neue Erkenntnisse hinsichtlich der gynäkologischen Praxisroutine in Bezug auf die Definition, die antepartale Entdeckung und dem Management von Schwangerschaften mit dem Verdacht auf ein suboptimales fetales Wachstum bzw. einer IUGR zu generieren. Analog zu der Herangehensweise von Chauhan et al. 2013 wurde ermittelt, wann unter den Befragten Konsens hinsichtlich verschiedener Aspekte bei der antepartalen Überwachung eines (suboptimalen) fetalen Wachstums (z.B. bezüglich einer einheitlichen IUGR-Definition, der Verwendung von Normbereichskurven in Abhängigkeit von Gestationsalter und Geschlecht bei der SGA-Klassifizierung, dem Management entsprechender Schwangerschaften sowie hinsichtlich der verwendeten Screeningmethoden, weiterführenden Maßnahmen und Untersuchungsmethoden) und der Entdeckung von IUGR / SGA besteht. Es wurde als Konsens unter niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen definiert, wenn ≥ 90 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer sich einig bezüglich der gemachten Angaben waren [134].

Der Erhebung der inhaltlichen Aspekte wurde eine Untersuchung der methodischen Herangehensweise bei der Befragung von Ärztinnen und Ärzten vorangestellt. Dazu wurden die potentiellen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer abhängig davon, ob eine E-Mail-Adresse recherchiert werden konnte, einer von zwei Strata zugeordnet: Stratum A (E-Mail-Adresse vorhanden) und Stratum B (keine E-Mail-Adresse vorhanden) und anschließend jeweils in eine Interventionsgruppe (mixed-mode Ansatz) und eine

Kontrollgruppe (postalische Befragung) randomisiert. Es wurde untersucht, (i) ob mixed-mode Ansätze (Kombination aus postalischen sowie webbasierten Erhebungsmethoden) im Vergleich zu traditionellen Erhebungsmethoden (postalisch) die Response in Ärztebefragungen erhöhen und (ii) ob mixed-mode Ansätze zu einer Kostenersparnis im Vergleich zu postalischen Befragungsmethoden führen. Responseraten wurden für jeden Kontaktversuch berechnet und zwischen den Studienarmen mittels Response Ratio (RR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KIs) verglichen.

Auch hierzu ist die detaillierte methodische Vorgehensweise in den entsprechenden Volltexten der Publikationen (Ernst et al. 2018a^P, Ernst et al. 2018b^P) dieser Dissertation beschrieben.

4.3. Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohortenstudie

Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohortenstudie wurden am BIPS in Bremen im Zeitraum 2012 bis 2016 u.a. Rekrutierungsstrategien von Schwangeren und Müttern im Setting Geburtsklinik untersucht. Die Machbarkeitsstudie wurde durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) gefördert und bestand aus drei Teilstudien. In der ersten Teilstudie wurde zunächst insbesondere die generelle Teilnahmebereitschaft an einer Geburtskohortenstudie im Setting Geburtsklinik untersucht. Daran angeschlossen wurde die zweite Teilstudie mit dem wesentlichen Ziel, internetbasierte Befragungsmethoden im Rahmen einer Erstrekrutierung sowie eines Follow-Ups der bereits bestehenden Kohorte zu untersuchen. Die dritte Teilstudie befasste sich insbesondere mit der Verbesserung der Teilnahmebereitschaft diverser Bevölkerungsgruppen und wurde in Kooperation mit dem Forscherteam der sozialepidemiologisch ausgerichteten BaBi-Studie: *Gesundheit von Babys und Kindern in Bielefeld* durchgeführt [135].

Erkenntnisse der bereits veröffentlichten Basisergebnisse dieser Machbarkeitsstudie fließen als zusätzliche Publikation in diese Dissertation mit ein (Ernst et al. 2015 [136]).

5. Kurzdarstellung der wesentlichen Ergebnisse

Das Hauptergebnispaper der vorliegenden Dissertation (Ernst et al. 2017^P) untersuchte die Frage, ob die antepartale Entdeckungsrate von IUGR sich vor dem Hintergrund des medizinisch-technischen Fortschritts im Vergleich zu den Beobachtungsstudien aus den 1990ern und frühen 2000er Jahren [107, 108] verbessert hat. Daneben lag der Fokus auf der Identifizierung von versorgungsbezogenen und mütterlichen Einflussfaktoren, die mit der antepartalen Nicht-Entdeckung von IUGR zusammenhängen sowie der Identifizierung von möglichen (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR, wie beispielsweise Mütter mit Migrationshintergrund oder mit niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit.

5.1. Antepartale Entdeckung von intrauteriner Wachstumsverzögerung

Die Inzidenz von postnatal feststellbaren Wachstumsverzögerungen (Geburtsgewicht < 10. Gewichtsperzentile) für den Zeitraum 2013 bis 2014 lag für die insgesamt 12.926 Geburten bei 8,4 % in den drei kooperierenden Geburtskliniken. Die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie unter insgesamt 163 Müttern weisen darauf hin, dass die antepartale ER gegenüber den Ergebnissen von vor ca. 20 Jahren (25-30 %) nicht substantiell gestiegen ist. In der Primärdatenerhebung wurde ein suboptimales fetales Wachstum lediglich in knapp der Hälfte der Fälle (47,8 %) antepartal erfolgreich entdeckt. Für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 10. Gewichtsperzentile lag die ER bei 34,2 %, für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 5. Gewichtsperzentile wurde eine ER von 64,7 % und für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 3. Gewichtsperzentile eine ER von 57,7 % beobachtet.

5.2. Versorgungsbezogene und mütterliche Faktoren, die mit der antepartalen Entdeckung von IUGR zusammenhängen

In den multivariablen Analysen konnten drei Faktoren identifiziert werden, die mit einer antepartalen Nicht-Entdeckung von SGA / IUGR zusammenhängen: (1) der Schweregrad der vorliegenden IUGR: ein geringerer Schweregrad der vorliegenden Wachstumsverzögerung erhöhte die Chance auf eine antepartale Nicht-Entdeckung dieser, (2) das Vorliegen von maternalen Erkrankungen bzw. Komplikationen in der Schwangerschaft: lag keine maternale Erkrankung bzw. Komplikation in der Schwangerschaft vor, erhöhte sich die Chance auf eine antepartale Nicht-Entdeckung der IUGR sowie (3) die Durchführung einer dopplersonographischen Untersuchung während der Schwangerschaft: wurde keine dopplersonographische Untersuchung durchgeführt, erhöhte sich die Chance der antepartalen Nicht-Entdeckung der IUGR.

Hinsichtlich der Identifizierung von (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Bemerkenswert ist jedoch, dass der Punktschätzer in den multivariablen Analysen für Mütter mit Migrationshintergrund auf eine rund zweimal so hohe Chance für eine antepartale Nicht-Entdeckung (OR 1,8; 95 %-KI: 0,68, 4,56) im Vergleich zu solchen ohne Migrationshintergrund hinwies. Für die soziale Schichtzugehörigkeit haben sich keine Assoziationen gezeigt [137]^P.

5.3. Gängige Praxisroutine bei der Definition und der antepartalen Entdeckung von Wachstumsverzögerungen

Basierend auf den Daten der Befragung unter niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen (Ernst et al. 2018a^P) wurde die gängige Praxisroutine in Bezug auf die antepartale Entdeckung und das Management von Schwangerschaften mit der (Verdachts-) Diagnose einer pathologischen Wachstumsverzögerung untersucht.

Hinsichtlich der Beurteilung der gängigen Praxisroutine konnte unter den Teilnehmenden keine bestimmte diagnostische Vorgehensweise identifiziert werden. Vielmehr wurde Heterogenität festgestellt, u.a. in Bezug auf die Nutzung von Grenzwerten von Normbereichskurven, die zur Klassifizierung eines Fetus als SGA herangezogen wurden. Lediglich 46 % der Befragten gaben an, Feten als SGA zu klassifizieren, die ein fetales Schätzwert < 10 . Gewichtsperzentile in Abhängigkeit vom Gestationsalter und Geschlecht aufweisen. Konsens unter den Befragten wurde hinsichtlich der exakten Bestimmung des Gestationsalters (91 % der Befragten bewerteten dies mit hoher Priorität) erreicht, wenn ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum vermutet wurde. Weitere Faktoren wie gefäßrelevante maternale Erkrankungen (83 %), Exposition gegenüber Toxinen (71 %) und genetischen Anomalien (68 %) wurden ebenfalls mit hoher Priorität bewertet, allerdings erreichten sie keinen Konsens. Niedrige Priorität wurde Faktoren zugeschrieben, die möglicherweise für eine Verwendung von *customized growth charts* sprechen, wie z.B. fetales Geschlecht (4 %), Parität (7 %), ethnische Herkunft der Eltern (11 %) sowie Größe und Gewicht der Mutter (15 %).

Uneinigkeit unter den Befragten herrschte ebenfalls hinsichtlich der weiterführenden Maßnahmen und Untersuchungsmethoden, welche zur Abklärung (eines Verdachts) eines nicht zeitgerechten Wachstums des ungeborenen Kindes genutzt werden. Relativ hohe Übereinstimmung wurde unter den Teilnehmenden in Bezug auf die Durchführung von dopplersonographischen sowie seriellen ultrasonographischen Untersuchungen erreicht. Sechundsiebzig Prozent gaben an, diese *immer* zu nutzen, um eine Verdachtsdiagnose auf IUGR abzuklären. Der Messung des Abdomenumfangs (AU) wurde mit 91 % unter den ausgewählten Parametern der ultrasonographischen Biometrie zur Überwachung eines (nicht) zeitgerechten fetalen Wachstums die höchste Priorität beigemessen, gefolgt von der Messung des Thorax-Querdurchmessers (ATD) mit 58 % sowie des Kopfumfangs (KU) mit 51 %.

Insgesamt betrachtet weisen die inhaltlichen Ergebnisse der durchgeführten Befragung auf Heterogenität in der gynäkologischen Praxisroutine bei der antepartalen Diagnostik und der Überwachung eines (nicht) zeitgerechten fetalen Wachstums hin.

5.4. Mixed-mode Ansätze bei der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen

Ebenfalls auf Grundlage der Daten der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen wurde aus forschungsmethodischer Sicht von Ernst et al. 2018b^P untersucht, ob (1) sich durch sogenannte mixed-mode Ansätze (Kombination aus postalischen sowie internetbasierten Erhebungsmethoden) im Vergleich zu rein postalischen Erhebungsmethoden die Response in Ärztebefragungen steigern lässt und (2) sich Kosteneinsparungen durch mixed-mode Ansätze erzielen lassen. Die Ergebnisse der methodischen Untersuchung zeigten, dass eine Kombination internetbasierter und postalischer Befragungsmethoden (mixed-mode Ansatz) bei der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen mit vorab identifizierter E-Mail-Adresse zu einer geringeren Responserate im Vergleich zu einer rein postalischen Befragungsmethode führte (Stratum A_{E-Mail}: 12,5 % vs. 20,2 %; RR: 0,61, 95 %-KI: 0,44-0,87).

Die Gesamtkosten des mixed-mode Ansatzes waren (*per valid questionnaire returned* und *per percentage point of response*) im Vergleich zur rein postalischen Befragungsmethode höher (*per valid questionnaire returned*: Stratum A_{E-Mail}: 399,72 € vs. 248,85 €; Stratum B: 496,37 € vs. 455,15 €); *per percentage point of response*: Stratum A_{E-Mail}: 1.379,02 € vs. 861,02 €; Stratum B 1.116,82 € vs. 1.024,09 €).

Bei einzelner Betrachtung der Kostenkategorien (variable vs. fixe Kosten) zeigte sich, dass die variablen Kosten für die mixed-mode Gruppen, bedingt durch den geringeren Kostenaufwand für beispielsweise Druck und Porto, im Vergleich zu den entsprechenden postalischen Gruppen niedriger waren (Stratum A_{E-Mail} *cost ratio*: 0,47, Stratum B *cost ratio*: 0,71). Dagegen waren die fixen Kosten in den mixed-mode Gruppen wesentlich höher.

6. Übergreifende Diskussion

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse dieser Dissertation noch einmal aufgeführt und vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur kritisch reflektiert. Es werden Perspektiven und Implikationen für die routinemäßige Schwangerenversorgung sowie Implikationen für weitere Forschung genannt.

6.1. Diskussion der zentralen Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation weisen insgesamt darauf hin, dass für die routinemäßige Versorgung von intrauteriner Wachstumsverzögerung in Deutschland noch ein erhebliches Verbesserungspotential besteht.

Antepartale Entdeckung eines nicht zeitgerechten fetalen Wachstums sowie damit assoziierte versorgungsbezogene und mütterliche Faktoren

Aus Public Health-Sicht ist eine substantielle Verbesserung der antepartalen Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum von großer Relevanz. Eine Nicht-Entdeckung der IUGR geht u.a. mit einem höheren Risiko für Totgeburtlichkeit einher [110]. Die Ergebnisse dieser Dissertation weisen drauf hin, dass sich die antepartale ER, im Vergleich zu den Ergebnissen von vor ca. 20 Jahren, nicht wesentlich erhöht hat. Vielmehr liegt die Vermutung auf ein weiter bestehendes substantielles Qualitätsdefizit in der Schwangerenversorgung hinsichtlich der antepartalen Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum nahe. Neuere Studienergebnisse bestätigen ebenfalls weiter bestehende geringe Sensitivitäten für suboptimales fetales Wachstum (SGA, IUGR) in der routinemäßigen Schwangerenversorgung, trotz der weltweit verbreiteten Nutzung von Ultraschall und dem medizinisch-technischen Fortschritt [138, 139]. Dieses Bild wird auch durch eine weitere aktuelle Studie aus den USA bestätigt, in welcher eine ähnlich niedrige antepartale ER von 25 % für Wachstumsverzögerungen berichtet wurde [140].

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der antepartalen Entdeckung vorsichtig interpretiert werden müssen. In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden potentiell alle Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 10.$ Gewichtsperzentile in Relation zum Gestationsalter und Geschlecht eingeschlossen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass ebenfalls *konstitutionell kleine* Feten bzw. Neugeborene ohne pathologische Wachstumsverzögerung eingeschlossen wurden (siehe auch Abschnitt 2.1). Folglich ist von einer großen Diskrepanz hinsichtlich des Schweregrades der vorliegenden Wachstumsverzögerungen in der Studienpopulation auszugehen. Überdies kann angenommen werden, dass je schwerwiegender die postnatal festgestellte Wachstumsverzögerung ist (Geburtsgewichtsperzentile $< 10.$ vs. $< 5.$ vs. $< 3.$), desto höher ist auch die Chance einer antepartalen Entdeckung dieser. Für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht $< 5.$ Gewichtsperzentile wurden allerdings ebenfalls nur rund die Hälfte aller Fälle antepartal entdeckt.

Durch die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie wurden drei Faktoren identifiziert, die zu einer höheren antepartalen ER eines suboptimalen fetalen Wachstums führten: (1) höherer Schweregrad der Wachstumsverzögerung, (2) das Vorliegen von maternalen Erkrankungen bzw. Komplikationen in der Schwangerschaft sowie (3) die Durchführung einer dopplersonographischen Untersuchung während der Schwangerschaft [137]^P. Ähnliche Ergebnisse wurden durch eine kürzlich durchgeführte multizentrische US-amerikanische Kohortenstudie berichtet, die insgesamt 11.487 Neugeborene einschloss [140]. Im Rahmen der Studie wurden vier Faktoren identifiziert, die statistisch signifikant mit der antepartalen Entdeckung von Wachstumsverzögerungen ($< 10.$ Gewichtsperzentile) zusammenhängen: (1) das Vorliegen von mütterlichen Komplikationen, (2) die Inanspruchnahme einer ultrasonographischen Untersuchung binnen vier Wochen vor der Geburt, (3) ein höherer Schweregrad der vorliegenden Wachstumsverzögerung sowie (4) eine hispanische Ethnizität.

Während die drei erstgenannten Faktoren eher dazu führten, dass die Wachstumsverzögerung antepartal entdeckt wurde, war die hispanische Ethnizität mit einem höheren Risiko für eine antepartale Nicht-Entdeckung assoziiert (RR 2,4; 95 %-KI: 1,4-4,2). Zugehörige Sensitivitätsanalysen der Studie gaben Aufschluss darüber, dass bei Frauen mit hispanischer Ethnizität weniger häufig Komplikationen während der Schwangerschaft festgestellt wurden, eine geringere Inanspruchnahme ultrasonographischer Untersuchungen binnen vier Wochen vor der Geburt verzeichnet wurde sowie sie seltener angaben zu rauchen [140]. Damit konnte in der letztgenannten Studie, anders als in dieser Fall-Kontroll-Studie [137]^P, eine Assoziation zwischen Ethnizität und einer niedrigeren antepartalen ER hergestellt werden.

Unterschiede hinsichtlich des Inanspruchnahmeverhaltens sowie dem Zeitpunkt der ersten Inanspruchnahme von Schwangerenversorgung zwischen Frauen mit Migrationshintergrund und solchen ohne sowie zwischen Frauen unterschiedlicher sozialer Schichtzugehörigkeiten sind durch frühere Studien bekannt. Diese Unterschiede können für Frauen mit Migrationshintergrund im Vergleich zu solchen ohne sowie für Frauen mit niedrigerer Schichtzugehörigkeit im Vergleich zu solchen mit höherer Schichtzugehörigkeit mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Schwangerschafts- und Geburtsoutcomes einhergehen [25, 121-123]. Die in der Fall-Kontroll-Studie ermittelten Ergebnisse konnten im Erhebungsland Deutschland allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Migrationsstatus oder der sozialen Schichtzugehörigkeit nachweisen. Die knapp zweimal so hohe Chance für eine antepartale Nicht-Entdeckung für Mütter mit Migrationshintergrund im Vergleich zu Nicht-Migrantinnen weist aber möglicherweise auf soziale Ungleichheit zwischen diesen Gruppen hin und fordert weitere Forschung mit größeren Studienpopulationen und einer differenzierteren Erhebung des Migrationstatus. [137]^P.

Auch hinsichtlich der sozialen Schichtzugehörigkeit bleibt offen, ob Frauen oder Familien mit niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit eine (Hoch-) Risikogruppe für die antepartale Nicht-Entdeckung von Wachstumsverzögerungen darstellen. Es haben sich deutlich mehr Frauen bzw. Familien aus oberen sozialen Schichten an der Fall-Kontroll-Studie beteiligt [137]^P. Folglich ist davon auszugehen, dass eine Verzerrung durch Selektionsbias vorliegt.

Unterschiede in der diagnostischen Vorgehensweise bei (Verdacht auf) SGA / IUGR in der routinemäßigen Schwangerenversorgung

Die Ergebnisse der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen geben Hinweise darauf, dass in der routinemäßigen Schwangerenversorgung hinsichtlich der Definition von SGA / IUGR sowie der diagnostischen Vorgehensweise (beim Verdacht auf) ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum Unterschiede bestehen [141]^P. Eine bestimmte diagnostische Vorgehensweise konnte unter den teilnehmenden Gynäkologinnen und Gynäkologen nicht identifiziert werden. Angesichts der Ungewissheiten in Definition und Management bei der antepartalen Entdeckung eines nicht zeitgerechten fetalen Wachstums ist die in dieser Befragung beobachtete Variation wenig überraschend. Zumindest zum Teil kann davon ausgegangen werden, dass die beobachtete geringe antepartale Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum durch das Fehlen einer (international) konsentierten Terminologie und Definition hinsichtlich IUGR bedingt ist.

Im Rahmen zweier weiterer Untersuchungen wurden Definition, Einstellungen und Praxisroutine bei der antepartalen Entdeckung des suboptimalen fetalen Wachstums unter Geburtshelferinnen und Geburtshelfern sowie Gynäkologinnen und Gynäkologen evaluiert.

Eine US-amerikanische Studie zeigte ähnliche Ergebnisse zu denen der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie für Mitglieder der *Central Association of Obstetricians and Gynecologists* (CAOG) hinsichtlich der Variation in der routinemäßigen Praxis bei der antepartalen Entdeckung und dem Management von Schwangerschaften mit nicht zeitgerechtem fetalen Wachstum [134]. Eine weitere Befragung wurde durch die Forschergruppe um das *Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) (PORTO-Studie) in Irland durchgeführt. Hier wurden 113 Geburtshelferinnen und Geburtshelfer befragt, um die Definition von IUGR sowie ihre routinemäßige Vorgehensweise bei der Beurteilung und dem Management von Schwangerschaften mit nicht zeitgerechtem fetalen Wachstum zu optimieren [142]. Die Autorinnen und Autoren der Studie berichteten beispielsweise von insgesamt 30 verschiedenen IUGR-Definitionen und bestätigten damit ebenfalls die Variation in der Definition, der routinemäßigen Beurteilung und dem Management von Schwangerschaften, die von IUGR betroffen sind. Dass ein Bedarf für eine einheitliche international konsentiertere Terminologie bezogen auf IUGR besteht, darüber sind sich die Autoren beider Studien einig. Dies gilt auch für die Richtlinien zur Beurteilung der (nicht) zeitgerechten fetalen Entwicklung sowie dem Management von Schwangerschaften mit einem nicht zeitgerechten fetalen Wachstum. Die Ergebnisse der vorliegenden Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen deuten für Deutschland in dieselbe Richtung.

Weitere Publikationen, die aus Daten der PORTO-Studie hervorgegangen sind, zeigten ferner für 72 % der 1.116 in die Studie eingeschlossenen unauffälligen Schwangerschaften (Geburtsgewicht < 10. Gewichtsperzentile) ein normales perinatales Outcome [142]. Die ausschließliche Verwendung der 10. Gewichtsperzentile zur Klassifizierung eines Fetus als pathologisch wachstumsverzögert (klinische Relevanz) erscheint vor diesem Hintergrund fraglich. Zwei weitere Parameter waren durchgehend und signifikant mit ungünstigeren perinatalen Outcomes assoziiert.

Diese waren eine auffällige dopplersonographische Untersuchung der Nabelschnurarterie (unabhängig vom fetalen Schätzwicht) sowie ein fetales Schätzwicht $< 3.$ Gewichtsperzentile [142]. Dennoch bleibt SGA, definiert als ein fetales Schätzwicht $< 10.$ Gewichtsperzentile ein wichtiger Surrogatparameter für das Vorhandensein einer IUGR und identifiziert damit eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für adverse perinatale Outcomes [143]. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass das Vorhandensein eines fetalen Schätzwichtes $< 10.$ Gewichtsperzentile nur in Verbindung mit weiteren klinischen Parametern, wie beispielsweise einer auffälligen Dopplersonographie, ausreichend klinische Relevanz besitzt, um in der Praxisroutine Entscheidungsgrundlage für das weitere Vorgehen zu schaffen und so die antepartale Entdeckungswahrscheinlichkeit zu erhöhen.

Hervorgehoben werden sollte an dieser Stelle eine weitere Publikation der Forschergruppe der PORTO-Studie, in welcher drei klinische Best-Practice-Richtlinien zum Management von IUGR-Schwangerschaften aus den USA (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists; ACOG*), Kanada (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; SOGC*) sowie dem UK (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG*) verglichen wurden [66]. Während die drei nationalen Richtlinien erhebliche Unterschiede in der empfohlenen Nomenklatur sowie Definition hinsichtlich Schwangerschaften mit suboptimalem fetalen Wachstum aufweisen, besteht Konsens darüber, dass bei einem fetalen Schätzwicht $< 10.$ Gewichtsperzentile eine intensivierete Surveillance des fetalen Wachstums angezeigt ist sowie dass eine dopplersonographische Untersuchung der Nabelschnurarterie als primäres Tool für die antepartale Entdeckung einer IUGR angesehen wird [66].

Die beschriebene Problematik (fehlende gültige Terminologie sowie Definition von IUGR) bei der Unterscheidung von *konstitutionell kleinen* aber gesunden versus pathologisch wachstumsverzögerten Feten kommt in der beobachteten Variation, u.a. hinsichtlich der Verwendung von Grenzwerten von Normbereichskurven, in der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen vermutlich ebenfalls zum Ausdruck [141]^P.

Customized growth charts

Ob eine Verwendung von *customized growth charts* einer Verwendung von populationsbezogenen Wachstumskurven überlegen ist, ist in der Literatur bislang nicht eindeutig geklärt. Kein Zugewinn in der Beurteilung des fetalen Wachstums wird durch die Verwendung von *customized growth charts* den Ergebnissen des *Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project* zufolge erzielt [130]. Ein Cochrane Review konnte keine Evidenz durch randomisierte klinische Studien nachweisen, die für die Nutzung von *customized* im Vergleich zu populationsbezogenen Wachstumskurven bei der Beurteilung des fetalen Wachstums sprechen [132]. Dennoch wurde eine Verwendung von *customized growth charts*, beispielsweise für Irland empfohlen [144]. Die Ergebnisse der vorliegenden Befragung von Gynäkologinnen und Gynäkologen weisen darauf hin, dass den Parametern die für eine Verwendung von *customized growth charts* sprechen (z.B. Größe und Gewicht der Mutter, ethnische Herkunft der Eltern und Parität), keine große Priorität bei der Feststellung eines nicht zeitgerechten fetalen Wachstums in der routinemäßigen Versorgung beigemessen wird [141]^P. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob *customized growth charts* eine überlegene Alternative zur Verbesserung der Detektion von suboptimalem fetalen Wachstum darstellen.

Forschungsmethodische Aspekte bei Befragungen von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen

Die im Rahmen der BIUS-Studie durchgeführte Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen lieferte nur bedingt Hinweise darauf, dass mixed-mode Ansätze eine Alternative zu traditionellen postalischen Befragungsmethoden hinsichtlich einer Responsesteigerung bei Befragungen von Ärztinnen und Ärzten darstellen [145]^p. So führte der mixed-mode Ansatz bei der Befragung von niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen mit vorab identifizierter E-Mail-Adresse zu einer geringeren Response im Vergleich zu einer rein postalischen Befragungsmethode. Eine mögliche Erklärung ist, dass im Rahmen dieser Befragung eine sensible Thematik adressiert wurde, die sich möglicherweise negativ auf die Teilnahmebereitschaft der Gynäkologinnen und Gynäkologen ausgewirkt hat. Insgesamt betrachtet können jedoch nur Vermutungen darüber angestellt werden, warum der mixed-mode Ansatz in den Interventionsgruppen nicht zu einer höheren Response im Vergleich zur rein postalischen Befragung geführt hat. Insbesondere in Deutschland scheinen für wissenschaftliche Befragungen von Ärztinnen und Ärzten die Hürden für (internetbasierte) Befragungsmethoden aus folgenden Gründen sehr hoch zu sein.

Erstens ist der Zugang zu gültigen E-Mail-Adressen von Ärztinnen und Ärzten erschwert, da diese nicht ohne vorherige Erlaubnis durch Praxismitarbeiterinnen oder -mitarbeiter weitergegeben werden. Stammen die E-Mail-Anfragen von unbekanntem Absenderinnen oder Absendern, werden sie in den meisten Fällen mittels Spam-Filter direkt aussortiert oder vom Empfänger ignoriert [50]. Es kann für die Gruppe der niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen (sowie für Ärztinnen und Ärzte im Allgemeinen) davon ausgegangen werden, dass es eher unwahrscheinlich ist, z.B. über öffentlich zugängliche Listen der Kassenärztlichen Vereinigungen an eine Liste mit entsprechend gültigen E-Mail-Adressen zu gelangen.

Zweitens ist es fraglich, in welcher Regelmäßigkeit potentielle Teilnehmerinnen und Teilnehmer ihre E-Mail-Accounts abrufen oder ob sie dies überhaupt tun. Gleichzeitig werden Praxis-E-Mail-Adressen häufig nicht von den Ärztinnen und Ärzten selbst, sondern von deren Praxismitarbeiterinnen und -mitarbeitern gepflegt. Letztendlich ist überdies ungewiss, welche Faktoren und Charakteristika von Personengruppen, die Erreichbarkeit über internetbasierte Befragungsmethoden erhöhen. Die Altersstruktur der forschungsmethodischen Untersuchung lässt den Schluss zu, dass Angehörige älterer Altersgruppen sich mehrheitlich nicht durch diese erreichen lassen [146]. Ein US-amerikanischer Survey zeigte in diesem Zusammenhang für Ärztinnen und Ärzte < 40 Jahre im Vergleich zu solchen > 60 Jahre, dass sie internetbasierte Befragungsmethoden gegenüber rein postalischen bevorzugen [147]. Perspektivisch ändern sich die Präferenzen von Ärztinnen und Ärzten in Bezug auf den Kontaktmodus durch eine mögliche Verschiebung der Altersstruktur hin zu einer jüngeren.

Die geringe Responserate stellt gegenüber weiterer Untersuchungen zum Vergleich internetbasierter versus postalischer Befragungsmethoden von Ärztinnen und Ärzten [59-61, 148-152] die größte Limitation der Befragung unter niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen dar. In den genannten Publikationen wurden für die postalischen Gruppen Responseraten von 24 % - 80 % und für die internetbasierten Gruppen von 29 % - 63 % erreicht. Eine ähnlich niedrige Responserate (16 %) wurde ebenfalls in einer weiteren Befragung von Ärztinnen und Ärzten in Deutschland erreicht [153] und scheint somit ebenso ein Problem in anderen Studien zu sein. Durch weitere Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere mittels bedingungsloser vorab angebotener monetärer Incentives die Response in Ärztebefragungen erfolgreich gesteigert werden konnte [42, 43, 154]. Monetäre Incentives konnten, bedingt durch die limitierten Ressourcen, für diese Befragung nicht realisiert werden. Es wurden allerdings weitere Strategien genutzt, um die Response zu steigern (Vorabinformation über die Studie, personalisierte E-Mails sowie Unterstützung durch angesehene Berufsverbände).

Kostenimplikationen

Eine Verringerung der Gesamtkosten konnte durch den mixed-mode Ansatz nicht erzielt werden. Somit kann auch hinsichtlich der Kosteneinsparungen nicht von einem bedeutenden Vorteil gegenüber postalischen Befragungen gesprochen werden. Durch geringere Kosten in den Bereichen Druck und Porto konnten jedoch für den mixed-mode Ansatz wesentlich geringere variable Kosten verzeichnet werden. Die höheren fixen Kosten sind maßgeblich durch die geringere Response, die mit dem mixed-mode Ansatz einherging, bedingt. Ähnlich wie in der Studie von Zuidgeest et al. 2011 [155] lässt dies den Schluss zu, dass je größer die Studienpopulation, desto höhere Kosteneinsparungen können potentiell durch die Nutzung von mixed-mode Ansätzen erreicht werden. Allerdings trifft dies in Bezug auf Ärztebefragungen nur bedingt zu, da die potentielle Größe der Studienpopulation auf Fachärzdebasis limitiert ist. Folglich erscheint es fraglich, ob eine entsprechend große Studienpopulation erreicht werden kann.

Rekrutierung im Setting Geburtsklinik

Aus forschungsmethodischer Perspektive stellt die Rekrutierung von diversen Bevölkerungsgruppen (z.B. Personen mit Migrationshintergrund oder niedriger sozialer Schichtzugehörigkeit) für (sozial-) epidemiologische Studien eine Herausforderung dar [46, 156]. Auf diese Thematik im Zusammenhang mit der Rekrutierung von Schwangeren und Müttern im Setting Geburtsklinik konnte im Rahmen dieser Dissertation nur bedingt eingegangen werden. Basisergebnisse der Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohorte von Ernst et al. 2015 zeigten für die Rekrutierung im Setting Geburtsklinik u.a., dass der persönliche Kontakt zwischen Projektmitarbeiterinnen und -mitarbeitern und potentiellen Studienteilnehmerinnen von großer Bedeutung für eine erfolgreiche Rekrutierung ist [136]. Im Rahmen der Fall- und Kontrollrekrutierung der vorliegenden Untersuchung war es jedoch oftmals nicht möglich die Mütter noch in der Geburtsklinik anzusprechen.

Durch den mehrheitlich kurzen Aufenthalt in der Geburtsklinik (z.B. durch Verlegung, Entlassung) wurden die Mütter per postalischem Einladungsschreiben um Teilnahme gebeten. Eine durchgehend kultursensible Ausrichtung des Rekrutierungsansatzes war im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie nicht möglich. Neben Deutsch wurden sämtliche Studienmaterialien (z.B. Studieninformation, Flyer, Interview) jedoch auf Türkisch und Russisch angeboten, um eine Studienteilnahme für die größten Migrantengruppen im Raum Bremen zu erleichtern. In Bezug auf erfolgreiche Rekrutierungsstrategien für diverse Bevölkerungsgruppen fehlt es allerdings noch an ausreichenden wissenschaftlichen Belegen. Die Einbindung von Schlüsselpersonen mit ähnlichem kulturellen Hintergrund bei der Rekrutierung von Migrantengruppen stellt hier einen vielversprechenden Ansatz dar, um die Teilnahmebereitschaft und Akzeptanz zu erhöhen [47].

6.2. Perspektiven und Implikationen hinsichtlich der routinemäßigen Schwangerenversorgung

Im Hinblick auf den beschriebenen Bedarf nach einer einheitlichen Terminologie von IUGR sowie Richtlinien zur Beurteilung eines (nicht) zeitgerechten fetalen Wachstums und einem (möglichst) evidenzbasierten Vorgehen sind in der Praxis erste Entwicklungen erkennbar. So hat die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine Leitlinie zum Thema *Intrauterine Wachstumsrestriktion* initiiert, welche in einer ersten Version im Oktober 2016 veröffentlicht wurde und seit dem 1. Mai 2017 Gültigkeit besitzt. Hervorgehoben werden muss allerdings, dass es sich hierbei um eine S2k-Leitlinie handelt, d.h. die Leitlinie basiert auf Konsens-Entscheidungen speziell für Empfehlungen / Statements ohne vorherige systematische Literaturrecherche.

Folgende mit höchster Konsensusstärke abgestimmte SGA- sowie IUGR-Definitionen wurden im Rahmen der Leitlinie veröffentlicht:

„SGA = fetales Schätzwicht oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile.

IUGR = fetales Schätzwicht < 10. Perzentile UND/ODER nicht perzentilgerechtes Wachstum im Verlauf UND pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis ODER pathologische Dopplersonographie der Arteriae uterinae ODER Oligohydramnion.“ [81, S. 26]

Diese stimmen weitestgehend mit den Erkenntnissen dieser Dissertation überein. Damit wurden für die Schwangerenversorgung in Deutschland weitere klinische Parameter für die Definition der IUGR empfohlen. Von großer Bedeutung um die antepartale ER weiter zu verbessern ist auch der Zeitpunkt, zu welchem ultrasonographische bzw. dopplersonographische Untersuchungen im Rahmen der Schwangerenversorgung durchgeführt werden. Da IUGR hauptsächlich zu einem vergleichsweise späten Zeitpunkt in der Schwangerschaft manifest wird (*late onset*), sollte eine der entsprechenden ultrasonographischen bzw. dopplersonographischen Untersuchungen zu einem späten Zeitpunkt in der Schwangerschaft durchgeführt werden, z.B. binnen vier Wochen vor dem errechneten Geburtstermin [140].

Vor allem in den letzten Jahren konnten vermehrt Forschungsbestrebungen durch verschiedene (internationale) Forschergruppen im Zusammenhang mit dem fetalen Wachstum und insbesondere in Bezug auf IUGR verzeichnet werden. Ziel dieser Bestrebungen ist es u.a. eine einheitliche Definition von IUGR zu entwickeln und die schon lange bestehende Herausforderung in der modernen Schwangerenversorgung und Geburtshilfe hinsichtlich der Unterscheidung von SGA versus IUGR anzugehen [74].

Ein Austausch und ggf. eine Zusammenarbeit von (internationalen) Expertinnen und Experten der modernen Geburtshilfe erscheint sinnvoll, u.a. um die unterschiedlichen Erkenntnisse zur IUGR-Definition sowie der diagnostischen Vorgehensweise bei der Vermutung auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum zusammenzutragen und gemeinsam zu bewerten. Darüber hinaus kann ein Austausch über die Bedeutung von angepassten versus populationsbezogenen Wachstumskurven in der Praxis erfolgen. Übergeordnetes Ziel könnte die Entwicklung einer klaren standardisierten und international gültigen Terminologie und (soweit möglich) die Festlegung zum evidenzbasierten Vorgehen bei Verdacht auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum sein.

Standardisierte Richtlinien zur Definition von IUGR / SGA sowie dem evidenzbasierten Umgang mit IUGR / SGA sollten jedoch zunächst auf nationaler Ebene erarbeitet bzw. weiterentwickelt und implementiert werden. Dies könnte dazu beitragen, eine Verbesserung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR zu erzielen. Für Deutschland im Speziellen sind erste Schritte im Rahmen der IUGR-Richtlinie bereits angestoßen worden. Diese Entwicklungen sollten aber ebenfalls Eingang in eine Weiterentwicklung der bestehenden „Mutterschafts-Richtlinien“ des G-BA finden. Diese sollte hinsichtlich des Versorgungsprozesses kritisch dahingehend überprüft werden, ob sie den Anforderungen an eine evidenzbasierte antepartale Entdeckung, Diagnose und dem Management von IUGR / SGA entspricht. Dies trifft im Übrigen auch auf ein evidenzbasiertes Vorgehen bei der Betreuung und Beratung in der Schwangerenversorgung zu, wenn ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum vermutet wird oder vorliegt. In diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll zu überprüfen, ob evidenzbasierte Gesundheitsinformationen zum fetalen Wachstum und IUGR bereits bestehen bzw. ob eine (Weiter-) Entwicklung dieser, u.a. anhand aktueller Erkenntnisse der im Jahre 2017 veröffentlichten *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation*, sinnvoll erscheint [157].

Um einen weiteren Anreiz auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu schaffen, die möglicherweise bestehenden Wissens- und Handlungslücken zu schließen, erscheinen Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen zum Thema IUGR sinnvoll. Diese könnten im Rahmen der anerkannten ärztlichen Fortbildungen stattfinden.

6.3. Implikationen für weitere Forschung und Ausblick

Hinsichtlich der Identifizierung von (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR (Mütter mit Migrationshintergrund, soziale Schichtzugehörigkeit) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Aus folgenden Gründen sollten in diesem Zusammenhang weitere Forschungsbestrebungen initiiert werden, die mögliche Unterschiede zwischen den genannten Gruppen untersuchen. Der Punktschätzer in den multivariablen Auswertungen wies darauf hin, dass möglicherweise Mütter mit Migrationshintergrund im Vergleich zu Nicht-Migrantinnen eine höhere Chance für eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR aufweisen (wenn auch nicht statistisch signifikant) [137]^P. Zwar nahm an der Studie von Ernst et al. 2017^P ein relativ hoher Anteil an Frauen mit Migrationshintergrund teil (20,5 %), es wurde allerdings insgesamt eine geringe Response erreicht (u.a. bedingt durch die geringe Inzidenz von IUGR) und tatsächlich bestehende Unterschiede blieben möglicherweise unentdeckt. Wünschenswert wären daher weitere Studien mit größerer Studienpopulation und -power. Für weitere Studien sprechen auch die Entwicklungen bezüglich der Diversität von Bevölkerungsgruppen mit Migrationshintergrund. Vor dem Hintergrund des hohen Zuwachs (2015, 2016) von Migrantinnen und Migranten inklusive Schutzsuchender von 8,5 % gegenüber dem Vorjahr (siehe auch Abschnitt 1.3), erscheint es geboten, diese Bevölkerungsgruppen in aktuelle Forschung mit einzubeziehen. Aus Daten des Mikrozensus für das Jahr 2016 geht hervor, dass weiterhin die Mehrheit der Migrantinnen und Migranten aus europäischen Ländern nach Deutschland einwandert.

Zusätzlich ist aufgrund der gestiegenen Einwanderungsraten die Bedeutung weiterer Herkunftsregionen, wie beispielsweise der Nahe- und Mittlere Osten sowie Afrika deutlich gestiegen [32]. Diese bevölkerungsbezogenen Entwicklungen in der Zuwanderung müssen ebenfalls bei der Ausgestaltung weiterer Forschungsvorhaben Berücksichtigung finden, da sie vermutlich ebenfalls mit einer *Verschiebung* der gesundheitlichen Chancen und Risiken einhergehen. Beispielsweise zeigte eine Studie aus Australien für geflüchtete Frauen im Zeitraum 2013 bis 2015 eine rund 2,5-mal so hohe Chance ein Neugeborenes mit einer schwerwiegenden Wachstumsverzögerung (Geburtsgewicht < 3 Perzentile) nach der 40. Gestationswoche im Vergleich zu Frauen ohne Flüchtlingsstatus zur Welt zu bringen [158]. Eine Überprüfung und Weiterentwicklung der Erklärungsansätze zum Zusammenhang zwischen Migration und Gesundheit, u.a. des *Healthy-Migrant-Effektes* oder der *Health Transition* wäre in diesem Zusammenhang mit entsprechenden Daten ebenfalls denkbar. Insbesondere im Rahmen der Migrationserfahrung selbst als auch im Akkulturationsprozess sind Zugewanderte Personen einer Vielzahl neuer Expositionen ausgesetzt, die sich vermutlich auch vor dem Hintergrund der Diversität der unterschiedlichen Migrantpopulationen verschieden auswirken. Spannend erscheint auch die Frage, ob und wann sich der Gesundheitszustand der unterschiedlichen Migrantpopulationen an den Gesundheitszustand der Mehrheitsbevölkerung des Ziellandes angleicht. Die Ergebnisse der Australischen Studie deuten zumindest nicht auf einen *Healthy-Migrant-Effekt* hin.

Insgesamt ist Migration als eigenständige Determinante gesundheitlicher Ungleichheit inzwischen weitgehend akzeptiert und perspektivisch wird ihre Bedeutung, u.a. aufgrund der hohen Zuwanderung der letzten Jahre, weiter zunehmen.

Mit Blick auf die noch wachsende Anzahl Geflüchteter und den damit verbundenen spezifischen gesundheitlichen (Versorgungs-) Bedarfen ergibt sich ein großer politischer Handlungsbedarf, u.a. hinsichtlich eines Datenzuganges um Informationen über den Gesundheitszustand sowie die soziale Situation dieser Bevölkerungsgruppen zu generieren und um einen möglichen Interventionsbedarf abzuleiten. Vor dem Hintergrund der Annahmen des WHO-Modells zur Erklärung der gesundheitlichen Ungleichheit (siehe Abschnitt 1.2) sind Unterschiede zwischen Angehörigen sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen und solchen aus besser gestellten Bevölkerungsgruppen durch die Ausrichtung der jeweiligen Gesundheitssysteme beeinflussbar. Es wird angenommen, dass die Unterschiede derzeit eher vergrößert als verringert werden [30]. Je größer die Schere zwischen armen und reichen Bevölkerungsgruppen einer Gesellschaft auseinanderklafft, desto größer sind auch die damit einhergehenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen, z.B. gemessen an der Säuglingssterblichkeit [10, 159]. Dies führt zu der Frage, welche Maßnahmen, insbesondere auf Makroebene, unternommen werden können, um für die verschiedenen Bevölkerungsgruppen eine Verbesserung zu erzielen. Auf sozialpolitischer Ebene und vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung (u.a. bedingt durch die hohe Zuwanderung der letzten Jahre) sollte eine kultursensible Ausrichtung gesundheitsbezogener Leistungen bzw. des Gesundheitssystems diskutiert werden. Hierzu ist allerdings eine belastbare Datengrundlage, auf welcher entsprechende Datenauswertungen zur umfassenden Darlegung der aktuellen Versorgungssituation (z.B. der Schwangerenversorgung diverser Bevölkerungsgruppen) durchgeführt werden können, notwendig. Erstens wird eine umfassende Darstellung der Versorgungssituation diverser Bevölkerungsgruppen jedoch dadurch erschwert, dass Menschen mit Migrationshintergrund in vielen Studien nicht entsprechend ihres Anteils an der Bevölkerung berücksichtigt werden.

Zweitens erfolgt oftmals, insbesondere in routinemäßig erhobenen Daten, keine oder nur eine unzureichende Erfassung des Migrationsstatus, z.B. Daten der externen stationären Qualitätssicherung. Drittens sind Routinedaten oftmals durch das Fehlen entsprechender gesundheitsbezogener Daten gekennzeichnet oder werden schlicht selten genutzt, um Fragestellungen in diesem Zusammenhang zu klären, z.B. Daten des SOEP oder Mikrozensusdaten [10].

Im internationalen Vergleich ergibt sich für die, zwar schon sehr geringe, Säuglingssterblichkeit in Deutschland noch weiteres Verbesserungspotential. So wurden geringere 3-Jahres-Durchschnitte (2005 – 2007) in der Säuglingssterblichkeit für Italien, Frankreich, Griechenland, Spanien, Österreich, Norwegen, Finnland, Schweden und Tschechien im Vergleich zu Deutschland berichtet [13]. Für diese Unterschiede sind vielfältige Faktoren verantwortlich, u.a. die soziale Stellung, die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen oder Rauchen und Übergewicht. Insbesondere auf nationaler Ebene sollten Bestrebungen unternommen werden, um die Frage zu klären, ob tatsächlich Unterschiede in der Säuglingssterblichkeit zwischen diversen Bevölkerungsgruppen bestehen, v.a. ob Säuglinge von ausländischen Eltern, die kürzer als acht Jahre rechtmäßig in Deutschland leben, tatsächlich eine erhöhte Säuglingssterblichkeit aufweisen. Ein Monitoring der Säuglingssterblichkeit von Neugeborenen kürzlich zugewanderter Personen einschließlich Geflüchteter kann beispielsweise zur Klärung dieser Frage beitragen.

Neben einer bundesweiten Auswertung auf Grundlage der deutschen Perinatalerhebung für den Zeitraum 2004-2007 [25] sowie Auswertungen für Bayern [123] und Baden-Württemberg [121] lag der Fokus bisheriger Auswertungen im Hinblick auf die perinatale Versorgung und Gesundheit von Schwangeren und Säuglingen mit Migrationshintergrund für Deutschland geografisch betrachtet auf Berlin sowie auf der Gruppe türkeistämmiger Migrantinnen und Migranten [11, 26, 122].

Bundesweite Auswertungen und solche hinsichtlich vorhandener regionaler Unterschiede existieren bislang nicht. Trotz bestehender Limitationen dieser registerbasierten Auswertungen kann davon ausgegangen werden, dass Qualitätsunterschiede in der routinemäßigen Versorgung von Schwangeren mit und ohne Migrationshintergrund bestehen. Diese gilt es zu überprüfen.

Nicht mehr im Rahmen dieser Dissertation konnte untersucht werden, ob eine Entdeckung der IUGR zu besseren Geburtsoutcomes gegenüber einer Nicht-Entdeckung führt und ob in diesem Zusammenhang Unterschiede zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (z.B. in Bezug auf den Migrationshintergrund, die soziale Schichtzugehörigkeit) bestehen. Dies ist auf Grundlage der Daten aus der BIUS-Studie möglich und sollte ebenso erfolgen. Eine Idee für zukünftige Forschung könnte die Untersuchung umfassen, ob eine verbindlich vorgesehene (z.B. per Leitlinie oder „Mutterschafts-Richtlinien“) dopplersonographische Untersuchung (zumindest für Subgruppen) kurz vor dem errechneten Geburtstermin zur Erhöhung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR sinnvoll erscheint. Eine Nachverfolgung der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 10 . Gewichtsperzentile in Abhängigkeit zum Gestationsalter und Geschlecht unter *Life-Course*-Perspektive, um die gesundheitliche Entwicklung dieser im weiteren Lebensverlauf zu beobachten wäre ebenfalls eine Überlegung für weiterführende Studien. Im Rahmen von Geburtskohortenstudien könnten spezifische Fragestellungen zum fetalen Wachstum eingeflochten werden.

Die Erforschung der Beteiligung von diversen Bevölkerungsgruppen an epidemiologischen Studien ist von zentraler Bedeutung, jedoch noch immer als Herausforderung der sozialepidemiologischen Forschung zu betrachten. Es kann davon ausgegangen werden, dass Faktoren, die mit der sozialen Schichtzugehörigkeit und dem kulturellen Hintergrund zusammenhängen, die Interessen, die Erwartungen, das

Verständnis sowie die Motivation und den *Decision-Making-Process* von Individuen hinsichtlich wissenschaftlicher Forschungsvorhaben beeinflussen [46].

Folglich ist zum Einbinden diverser Bevölkerungsgruppen in wissenschaftliche Studien eine besondere Vorgehensweise (z.B. kultursensibel ausgerichtete Erhebungsinstrumente, soziale Netzwerkarbeit und Identifizierung von Schlüsselpersonen für Personen mit Migrationshintergrund) erforderlich [48, 49]. Frühkindliche Einflüsse wurden für Deutschland bislang meist in Querschnittstudien erforscht. Diese lassen jedoch keine Schlüsse in Bezug auf die Ätiologie zu. Überdies fanden bislang diverse Bevölkerungsgruppen (z.B. Personen mit Migrationshintergrund, sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen) keine (ausreichende) Berücksichtigung. Umfassendere Rekrutierungsansätze und Bestrebungen zum Einschluss von diversen Bevölkerungsgruppen in wissenschaftliche Forschungsvorhaben wurden im Rahmen der dritten Teilstudie der Machbarkeitsstudie zum Aufbau einer Geburtskohortenstudie in Zusammenarbeit mit der Forschergruppe um die sozialepidemiologisch ausgerichtete Bielefelder BaBi-Studie unternommen. Hier lag der Fokus auf der Verbesserung der Teilnahmebereitschaft von Familien / Frauen in schwierigen Lebenslagen sowie Familien / Frauen mit Migrationshintergrund. Sowohl die Ergebnisse der dritten Teilstudie (noch nicht veröffentlicht) als auch die Ergebnisse der Bielefelder BaBi-Studie können zukünftig dazu beitragen, eine höhere Teilnahmebereitschaft und letztendlich aktive Teilnahme von durch Diversität gekennzeichneten Bevölkerungsgruppen an wissenschaftlichen Studien zu erzielen.

Eine weitere Überlegung könnte die Verknüpfung von Daten aus Befragungen von Ärztinnen und Ärzten mit individuellen Daten von Müttern zur antepartalen Entdeckung von IUGR im Rahmen einer Vollerhebung innerhalb einer Region darstellen. Mit einer Verlinkung dieser Daten könnten neue Erkenntnisse hinsichtlich der

Entdeckungswahrscheinlichkeit auf Versorgungsebene geschaffen werden. Hierzu müssten vorab datenschutzrechtliche sowie ethische Aspekte geklärt werden.

Im Hinblick auf die methodische Herangehensweise bei Befragungen von Ärztinnen und Ärzten, sollten ähnliche Methodenexperimente in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt werden. Im Zuge der immer weiter voranschreitenden Digitalisierung erscheint es sehr wahrscheinlich, dass sich die Verhaltensweisen, insbesondere von Ärztinnen und Ärzten jüngerer Altersgruppen, verändern.

7. Fazit

Eine Überprüfung der antepartalen Entdeckungsrate von suboptimalem fetalen Wachstum / IUGR war dringend erforderlich. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation deuten auf ein fortbestehendes Qualitätsdefizit in der Schwangerenversorgung bei der antepartalen Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum / IUGR in Deutschland hin. Es wurden nur rund die Hälfte aller Feten mit suboptimalem fetalen Wachstum im Rahmen der vorliegenden Arbeit antepartal entdeckt. Dieses Qualitätsdefizit gilt es u.a. durch die Entwicklung und Implementierung einer standardisierten Terminologie sowie Definition zu IUGR zu beheben. Ferner haben sich Hinweise auf Faktoren ergeben, die eine antepartale Nicht-Entdeckung von IUGR begünstigen könnten. Ob Mütter mit Migrationshintergrund im Vergleich zu Nicht-Migrantinnen eine (Hoch-) Risikogruppe für eine antepartale Nicht-Entdeckung von suboptimalem fetalen Wachstum darstellen, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Es konnten jedoch Hinweise darauf generiert werden, dass in diesem Zusammenhang Unterschiede bestehen. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Assoziationen konnten hinsichtlich der sozialen Schichtzugehörigkeit festgestellt werden. Ob Angehörige sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen (z.B. Mütter mit Migrationshintergrund) tatsächlich (Hoch-) Risikogruppen für eine antepartale Nicht-Entdeckung darstellen und durch welche Faktoren (z.B. Unterschiede im Inanspruchnahmeverhalten) dies gegebenenfalls bedingt ist, muss durch weitere Studien (mit größerer Studienpopulation) geklärt werden. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass weiterhin ein großer Bedarf hinsichtlich der Erhöhung der antepartalen Entdeckungsrate von IUGR und der Identifizierung von weiteren Faktoren, die mit einer antepartalen Nicht-Entdeckung von IUGR zusammenhängen, besteht.

Mithilfe der Daten der Befragung unter niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen im Land Bremen und in Niedersachsen konnten Hinweise generiert werden, die auf erhebliche Variation in der routinemäßigen Versorgung von IUGR hinsichtlich der Definition sowie der (weiteren) diagnostischen Vorgehensweise bei der Vermutung auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum hindeuten. Es konnte gezeigt werden, dass beträchtliche Unterschiede in der Nutzung von Grenzwerten von Normbereichskurven bestehen, die zur Klassifizierung eines Fetus als SGA herangezogen werden. Die beobachteten Ergebnisse erscheinen allerdings wenig überraschend, da bislang keine einheitliche Definition von IUGR sowie dem Management von SGA und IUGR existieren. Zeitgleich mit der Erstellung und Veröffentlichung der Publikationen dieser Dissertation wurde eine erste Version einer nationalen konsensbasierten Leitlinie *Intrauterine Wachstumsrestriktion* veröffentlicht. Eine Überprüfung der routinemäßigen Versorgungsabläufe beim Verdacht auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum / IUGR aus Sicht der behandelnden Ärztinnen und Ärzte sollte einige Zeit nach der Implementierung der (weiterentwickelten) Leitlinie erneut stattfinden.

Summarisch können insbesondere zwei Bestandteile zur Lösung des lang bestehenden Problems in der modernen Schwangerenversorgung im Hinblick auf die antepartale Entdeckung von IUGR beitragen. Einerseits die Entwicklung und Implementierung einer klaren standardisierten Terminologie und (soweit möglich) die Festlegung zum evidenzbasierten Vorgehen bei Verdacht auf ein nicht zeitgerechtes fetales Wachstum. Andererseits die weitere Untersuchung von Faktoren, die mit der antepartalen Entdeckung von IUGR zusammenhängen, inklusive der Identifizierung von (Hoch-) Risikogruppen (z.B. Angehörige niedriger sozialer Schichten, Migrantinnen). Voraussetzung hierfür ist eine hinreichende Einbindung diverser Bevölkerungsgruppen in die entsprechenden (sozial-) epidemiologischen Studien, beispielsweise durch eine kultursensible Ausrichtung des Rekrutierungsansatzes.

Aus forschungsmethodischer Sicht wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass traditionelle Befragungsmethoden gegenüber internetbasierten mixed-mode Ansätzen unter Gynäkologinnen und Gynäkologen präferiert werden. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass dies möglicherweise durch die Altersstruktur (mittleres Alter $53,6 \pm 7,6$ Jahre) innerhalb des Samples bedingt ist. Es kann vermutet werden, dass mixed-mode Ansätze in jüngeren Altersgruppen zu einer höheren Response führen könnten. Trotz der geringeren Responserate hinsichtlich der mixed-mode Ansätze, konnten dennoch geringere variable Kosten pro zurückgeschicktem Fragebogen verzeichnet werden. Zudem sind (abhängig vom Umfang und der Differenz der fixen Kosten) Kosteneinsparungen bei größerer Studienpopulation denkbar. Ob ähnliche Ergebnisse für weitere Facharztgruppen bzw. für Ärztinnen und Ärzte im Allgemeinen und vor allem in unterschiedlichen Altersgruppen gültig sind, sollte durch weitere Studien erforscht werden.

8. Literatur

1. Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M: **Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease.** *British Medical Journal* 1989, **298**(6673):564-567.
2. Dunkel Schetter C: **Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues.** *Annual Review of Psychology* 2011, **62**:531-558.
3. Bunevicius R, Kusminskas L, Bunevicius A, Nadisauskiene RJ, Jureniene K, Pop VJ: **Psychosocial risk factors for depression during pregnancy.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009, **88**(5):599-605.
4. Razum O, Zeeb H, Meesmann U, Schenk L, Bredehorst M, Brzoska P, Dercks T, Glodny S, Menkhaus B, Salman R *et al*: **Migration und Gesundheit. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes.** Berlin: Robert Koch-Institut; 2008.
5. Spallek J, Zeeb H, Razum O: **Prevention among immigrants: the example of Germany.** *BMC Public Health* 2010, **10**:92.
6. Knipper M, Bilgin Y: **Migration und Gesundheit:** Konrad-Adenauer-Stiftung; 2009.
7. Razum O, Reeske A, Spallek J: **Gesundheit von Schwangeren und Säuglingen mit Migrationshintergrund.** Frankfurt am Main: Lang; 2011.
8. Kamtsiuris P, Bergmann E, Rattay P, Schlaud M: **Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.** *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007, **50**(5-6):836-850.
9. Richter M, Hurrelmann K (Hrsg.): **Gesundheitliche Ungleichheit. Grundlagen, Probleme, Perspektiven.** Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2009.
10. Lampert T, Richter M, Schneider S, Spallek J, Dragano N: **Soziale Ungleichheit und Gesundheit.** *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2016, **59**(2):153-165.
11. David M, Borde T, Brenne S, Ramsauer B, Henrich W, Breckenkamp J, Razum O: **Comparison of Perinatal Data of Immigrant Women of Turkish Origin and German Women - Results of a Prospective Study in Berlin.** *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2014, **74**(5):441-448.
12. Schenk L, Kroke A, Buyken AE, Karaolis-Danckert NG, Günther AL, Meerkamm S, Razum O: **Übergewicht bei Migrantenkindern - methodisch-epidemiologische Stolpersteine.** In W Kirch & B Badura (Hrsg.), *Prävention* (S. 193-217). Berlin: Springer; 2006.
13. Robert Koch-Institut (Hrsg.): **Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 52;** 2011.
14. Malin M, Gissler M: **Maternal care and birth outcomes among ethnic minority women in Finland.** *BMC Public Health* 2009, **9**:84.

15. Kelly Y, Panico L, Bartley M, Marmot M, Nazroo J, Sacker A: **Why does birthweight vary among ethnic groups in the UK? Findings from the Millennium Cohort Study.** *Journal of Public Health* 2009, **31**(1):131-137.
16. Troe E-JW, Raat H, Jaddoe V, Hofman A, Looman C, Moll H, Steegers E, Verhulst F, Witteman J, Mackenbach J: **Explaining differences in birthweight between ethnic populations. The Generation R Study.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007, **114**(12):1557-1565.
17. Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM: **Birth defects and parental consanguinity in Norway.** *American Journal of Epidemiology* 1997, **145**(5):439-448.
18. Alderliesten M, Vrijkotte T, Van Der Wal M, Bonsel G: **Late start of antenatal care among ethnic minorities in a large cohort of pregnant women.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007, **114**(10):1232-1239.
19. Gould JB, Madan A, Qin C, Chavez G: **Perinatal outcomes in two dissimilar immigrant populations in the United States: a dual epidemiologic paradox.** *Pediatrics* 2003, **111**(6):e676-e682.
20. Hawkins SS, Lamb K, Cole TJ, Law C: **Influence of moving to the UK on maternal health behaviours: prospective cohort study.** *British Medical Journal* 2008, **336**(7652):1052-1055.
21. Bollini P, Pampallona S, Wanner P, Kupelnick B: **Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: a systematic review of the international literature.** *Social Science & Medicine* 2009, **68**(3):452-461.
22. Gissler M, Alexander S, MacFarlane A, Small R, Stray-Pedersen B, Zeitlin J, Zimbeck M, Gagnon A: **Stillbirths and infant deaths among migrants in industrialized countries.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009, **88**(2):134-148.
23. Heaman M, Bayrampour H, Kingston D, Blondel B, Gissler M, Roth C, Alexander S, Gagnon A: **Migrant women's utilization of prenatal care: a systematic review.** *Maternal and Child Health Journal* 2013, **17**(5):816-836.
24. Boerleider AW, Wiegers TA, Manniën J, Francke AL, Devillé WL: **Factors affecting the use of prenatal care by non-western women in industrialized western countries: a systematic review.** *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, **13**(1):81.
25. Reeske A, Kutschmann M, Razum O, Spallek J: **Stillbirth differences according to regions of origin: an analysis of the German perinatal database, 2004-2007.** *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011, **11**:63.
26. Spallek J, Lehnhardt J, Reeske A, Razum O, David M: **Perinatal outcomes of immigrant women of Turkish, Middle Eastern and North African origin in Berlin, Germany: a comparison of two time periods.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2014, **289**(3):505-512.
27. Elkeles T, Mielck A: **Entwicklung eines Modells zur Erklärung gesundheitlicher Ungleichheit.** *Das Gesundheitswesen* 1997, **59**(3):137-143.

28. Becker R: **Bildung und Lebenserwartung in Deutschland.** *Zeitschrift für Soziologie* 1989, **27**(2):133-150.
29. Hradil S: **Was prägt das Krankheitsrisiko? Schicht, Lage Lebensstil?** In M Richter & K Hurrelmann (Hrsg.), *Gesundheitliche Ungleichheit Grundlagen, Probleme, Perspektiven* (S. 33-52). Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2009.
30. Commission on Social Determinants of Health: **Closing the gap in a generation. Health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health.** Geneva: World Health Organization (WHO); 2008.
31. Razum O, Geiger I: **Migranten.** In F-W Schwartz, B Badura, R Busse, R Leidl, J Raspe, J Siegrist & U Walter (Hrsg.), *Das Public Health Buch Gesundheit und Gesundheitswesen* (S. 686-688). München: Urban & Fischer; 2003.
32. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): **Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerung mit Migrationshintergrund - Ergebnisse des Mikrozensus 2016.** Wiesbaden; 2017.
33. Razum O, Geiger I, Zeeb H, Ronellenfitsch U: **Gesundheitsversorgung von Migranten.** *Deutsches Ärzteblatt* 2004, **101**(43):A2882-A2887.
34. Lorant V, Van Oyen H, Thomas I: **Contextual factors and immigrants' health status: double jeopardy.** *Health & Place* 2008, **14**(4):678-692.
35. Razum O: **Migration, Mortalität und der Healthy-Migrant-Effekt.** In M Richter & K Hurrelmann (Hrsg.), *Gesundheitliche Ungleichheit Grundlagen, Probleme, Perspektiven* (S. 255-270). VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2006.
36. Razum O, Twardella D: **Time travel with Oliver Twist - towards an explanation for a paradoxically low mortality among recent immigrants.** *Tropical Medicine & International Health* 2002, **7**(1):4-10.
37. Spallek J, Razum O: **Erklärungsmodelle für die gesundheitliche Situation von Migrantinnen und Migranten.** In U Bauer, UH Bittlingmayer & M Richter (Hrsg.), *Health inequalities: Determinanten und Mechanismen gesundheitlicher Ungleichheit* (S. 271-288). Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2008.
38. Spallek J, Zeeb H, Razum O: **What do we have to know from migrants' past exposures to understand their health status? a life course approach.** *Emerging Themes in Epidemiology* 2011, **8**:6.
39. Ben-Shlomo Y, Kuh D: **A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives.** *International Journal of Epidemiology* 2002, **31**(2):285-293.
40. Schenk L: **Migration und Gesundheit - Entwicklung eines Erklärungs- und Analysemodells für epidemiologische Studien.** *International Journal of Public Health* 2007, **52**(2):87-96.
41. Spallek J: **Migrantengesundheit: Die Sicht der Life-Course-Epidemiologie am Beispiel von Krebs bei türkischen Zuwanderern:** Beltz Juventa; 2012.

42. Kellerman SE, Herold J: **Physician response to surveys: A review of the literature.** *American Journal of Preventive Medicine* 2001, **20**(1):61-67.
43. VanGeest JB, Johnson TP, Welch VL: **Methodologies for improving response rates in surveys of physicians: a systematic review.** *Evaluation & the Health Professions* 2007, **30**(4):303-321.
44. Schenk L, Neuhauser H: **Methodological standards for migrant-sensitive epidemiological research.** *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2005, **48**(3):279-286.
45. Bhopal RS: **Ethnicity, race, and health in multicultural societies: foundations for better epidemiology, public health, and health care:** Oxford University Press; 2007.
46. Lakes KD, Vaughan E, Jones M, Burke W, Baker D, Swanson JM: **Diverse perceptions of the informed consent process: implications for the recruitment and participation of diverse communities in the National Children's Study.** *American Journal of Community Psychology* 2012, **49**(1-2):215-232.
47. Reiss K, Dragano N, Ellert U, Fricke J, Greiser KH, Keil T, Krist L, Moebus S, Pundt N, Schlaud M *et al*: **Comparing sampling strategies to recruit migrants for an epidemiological study. Results from a German feasibility study.** *European Journal of Public Health* 2014, **24**(5):721-726.
48. Yilmaz-Aslan Y, Glodny S, Razum O: **Soziale Netzwerkarbeit als alternatives Konzept für die Rekrutierung türkischer Migranten zu wissenschaftlichen Studien am Beispiel des Projektes saba.** *Hallesche Beiträge zur Gesundheits- und Pflegewissenschaft* 2009, **8**(1).
49. Douglas A, Bhopal RS, Bhopal R, Forbes JF, Gill JM, Lawton J, McKnight J, Murray G, Sattar N, Sharma A *et al*: **Recruiting South Asians to a lifestyle intervention trial: experiences and lessons from PODOSA (Prevention of Diabetes & Obesity in South Asians).** *Trials* 2011, **12**:220.
50. Klabunde CN, Willis GB, McLeod CC, Dillman DA, Johnson TP, Greene SM, Brown ML: **Improving the quality of surveys of physicians and medical groups: a research agenda.** *Evaluation & the Health Professions* 2012, **35**(4):477-506.
51. Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR: **Reported response rates to mailed physician questionnaires.** *Health Services Research* 2001, **35**(6):1347.
52. Cull WL, O'Connor KG, Sharp S, Tang SfS: **Response rates and response bias for 50 surveys of pediatricians.** *Health Services Research* 2005, **40**(1):213-226.
53. Martins Y, Lederman RI, Lowenstein CL, Joffe S, Neville BA, Hastings BT, Abel GA: **Increasing response rates from physicians in oncology research: a structured literature review and data from a recent physician survey.** *British Journal of Cancer* 2012, **106**(6):1021-1026.
54. Willis GB, Smith T, Lee HJ: **Do additional recontacts to increase response rate improve physician survey data quality?** *Medical Care* 2013, **51**(10):945-948.

55. Cook JV, Dickinson HO, Eccles MP: **Response rates in postal surveys of healthcare professionals between 1996 and 2005: an observational study.** *BMC Health Services Research* 2009, **9**:160.
56. McLeod CC, Klabunde CN, Willis GB, Stark D: **Health care provider surveys in the United States, 2000-2010: a review.** *Evaluation & the Health Professions* 2013, **36**(1):106-126.
57. Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, DiGuseppi C, Wentz R, Kwan I, Cooper R, Felix LM, Pratap S: **Methods to increase response to postal and electronic questionnaires.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, **8**(3):MR000008.
58. Field TS, Cadoret CA, Brown ML, Ford M, Greene SM, Hill D, Hornbrook MC, Meenan RT, White MJ, Zapka JM: **Surveying physicians: do components of the "Total Design Approach" to optimizing survey response rates apply to physicians?** *Medical Care* 2002, **40**(7):596-605.
59. Beebe TJ, Locke GR, 3rd, Barnes SA, Davern ME, Anderson KJ: **Mixing web and mail methods in a survey of physicians.** *Health Services Research* 2007, **42**(3 Pt 1):1219-1234.
60. Matteson KA, Anderson BL, Pinto SB, Lopes V, Schulkin J, Clark MA: **Surveying ourselves: examining the use of a web-based approach for a physician survey.** *Evaluation & the Health Professions* 2011, **34**(4):448-463.
61. McMahan SR, Iwamoto M, Massoudi MS, Yusuf HR, Stevenson JM, David F, Chu SY, Pickering LK: **Comparison of e-mail, fax, and postal surveys of pediatricians.** *Pediatrics* 2003, **111**(4):e299-e303.
62. Braithwaite D, Emery J, De Lusignan S, Sutton S: **Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative?** *Family Practice* 2003, **20**(5):545-551.
63. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P *et al*: **Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2014, **174**:41-45.
64. Crombach G: **Intrauterine Wachstumsrestriktion.** *Der Gynäkologe* 2007, **40**(11):891-902.
65. Suhag A, Berghella V: **Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis.** *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2013, **2**(2):102-111.
66. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD: **Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications.** *American Journal of Perinatology* 2015, **32**(4):307-316.
67. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V *et al*: **Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2015, **193**:10-18.

68. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E *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 in Obstetrics & Gynecology* 2013, **42**(4):400-408.
69. Alberry M, Soothill P: **Management of fetal growth restriction**. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2007, **92**(1):F62-F67.
70. Creasy RK, Resnik R: **Intrauterine growth restriction**. In RK Creasy, CJ Lockwood, R Resnik, T Moore, JD Iams & MF Greene MF (Hrsg.), *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice* (S. 743-755). Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
71. Bakketeig L: **Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation**. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998, **52**(1):S1.
72. Stratton J, Ni Scanail S, Stuart B, Turner M: **Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk?** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1995, **5**(2):114-118.
73. Sheridan C: **Intrauterine growth restriction: diagnosis and management**. *Australian Family Physician* 2005, **34**(9):717.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists: **Intrauterine growth restriction**. Washington, DC; 2000.
75. Chia CC, Huang SC: **Overview of fetal growth retardation/restriction**. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2014, **53**(3):435-440.
76. Wollmann H: **Intrauterine Wachstumsretardierung**. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1998, **146**(7):714-726.
77. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B: **Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death**. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004, **83**(9):801-807.
78. Gembruch U, Baschat A, Harman C: **Diagnostik und fetale Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion**. *Der Gynäkologe* 2001, **34**(12):1128-1137.
79. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA: **Predictive factors for intrauterine growth restriction**. *Journal of Medicine and Life* 2014, **7**(2):165-171.
80. Parker SE, Werler MM: **Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations**. *Seminars in Perinatology* 2014, **38**(3):133-138.
81. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): **Intrauterine Wachstumsrestriktion. S2k-Leitlinie**. Version 1.0. Berlin; 2016.
82. Gouin K, Murphy K, Shah PS: **Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses**. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011, **204**(4):340.e341-312.
83. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM: **Recurrence of ischemic placental disease**. *Obstetrics and Gynecology* 2007, **110**(1):128-133.

84. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA: **Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction.** *American Journal of Perinatology* 2006, **23**(5):325-328.
85. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A: **The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study.** *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004, **4**(1):17.
86. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO: **Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease.** *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1998, **12**(3):277-287.
87. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K: **Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy.** *Obstetrics and Gynecology* 1995, **86**(4 Pt 1):555-559.
88. Howarth C, Gazis A, James D: **Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy.** *Diabetic Medicine* 2007, **24**(11):1229-1234.
89. Gardosi J, Francis A: **Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009, **201**(1):28.e21-28.
90. Maulik D: **Fetal growth restriction: the etiology.** *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006, **49**(2):228-235.
91. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC: **Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study.** *Annals of Epidemiology* 2007, **17**(10):834-840.
92. Shah PS: **Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2010, **89**(7):862-875.
93. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P *et al*: **Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review.** *Journal of the American College of Cardiology* 2007, **49**(24):2303-2311.
94. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR: **Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region.** *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005, **18**(1):23-30.
95. Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA: **Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review.** *American Journal of Preventive Medicine* 2010, **39**(3):263-272.
96. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, Ramond S, Viel JF, Gautier E, Morichon N *et al*: **Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment.** *Prenatal Diagnosis* 1989, **9**(4):255-269.

97. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ: **Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study.** *Pediatrics* 1988, **82**(1):83-90.
98. Powers WF, Kiely JL: **The risks confronting twins: a national perspective.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994, **170**(2):456-461.
99. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, Windrim R, Kingdom JC: **Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better?** *Placenta* 2008, **29**(12):1034-1040.
100. Laurini R, Laurin J, Marsal K: **Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1994, **73**(7):529-534.
101. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM: **Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995, **173**(4):1049-1057.
102. Kady SM, Gardosi J: **Perinatal mortality and fetal growth restriction.** *Best practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004, **18**(3):397-410.
103. Figueras F, Gardosi J: **Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011, **204**(4):288-300.
104. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M: **Intrauterine restriction (IUGR).** *Journal of Perinatal Medicine* 2008, **36**(4):277-281.
105. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J: **Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008, **115**(10):1250-1255.
106. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA: **Impact of intrauterine growth restriction on long-term health.** *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2014, **17**(3):249-254.
107. Jahn A, Razum O, Berle P: **Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1998, **77**(6):643-643.
108. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP: **Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2004, **116**(2):164-169.
109. Jahn A, Razum O, Berle P: **Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert?** *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1999, **59**(3):97-102.
110. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A: **Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study.** *British Medical Journal* 2013, **346**.

111. Petersen J, Jahn A: **Suspicious findings in antenatal care and their implications from the mothers' perspective: a prospective study in Germany.** *Birth* 2008, **35**(1):41-49.
112. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E: **Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20 248 newborn fetuses and infants.** *Prenatal Diagnosis* 1998, **18**(6):567-576.
113. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T: **Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, **14**(4):CD007058.
114. Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM: **Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005, **112**(1):24-30.
115. Vos J, Offringa M, Bilardo C, Lijmer J, Barth P: **Sensitive and specific screening for detection of spina bifida by echography in the second trimester; systematic review and meta-analysis.** *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2000, **144**(36):1736-1741.
116. Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P: **Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study.** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1991, **1**(2):102-110.
117. Tegnander E, Eik-Nes SH: **The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination.** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006, **28**(1):8-14.
118. Rustico M, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G, Meir Y, Natale R, Bussani R, Mandruzzato G: **Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience.** *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000, **16**(7):614-619.
119. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J: **The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna.** *Prenatal Diagnosis* 1996, **16**(9):807-811.
120. Vial Y, Tran C, Addor M, Hohlfeld P: **Screening for foetal malformations: performance of routine ultrasonography in the population of the Swiss Canton of Vaud.** *Swiss Medical Weekly* 2001, **131**(33/34):490-494.
121. Simoes E, Kunz S, Bosing-Schwenkglens M, Schwoerer P, Schmahl F: **Inanspruchnahme der Schwangerenvorsorge - ein Spiegel gesellschaftlicher Entwicklungen und Aspekte der Effizienz. Untersuchung auf der Basis der Perinatalerhebung Baden-Württemberg 1998 - 2001** *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2003, **63**:538-545.

122. David M, Pachaly J, Vetter K: **Perinatal outcome in Berlin (Germany) among immigrants from Turkey.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2006, **274**(5):271-278.
123. Koller D, Lack N, Mielck A: **Soziale Unterschiede bei der Inanspruchnahme der Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen, beim Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und beim Geburtsgewicht des Neugeborenen. Empirische Analyse auf Basis der Bayerischen Perinatal-Studie.** *Das Gesundheitswesen* 2009, **71**(1):10-18.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): **Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien").** . Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2016.
125. Grange G: **Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses.** *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2013, **42**(8):921-928.
126. Alfirovic Z, Stampalija T, Dowswell T: **Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, **13**(6):CD007529.
127. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A: **Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012, **206**(4):300-308.
128. Vetter K: **Therapieoptionen bei Wachstumsrestriktion des Fetus (IUGR).** *Der Gynäkologe* 2001, **34**(12):1124-1127.
129. McCarthy EA, Walker SP: **International fetal growth standards: one size fits all.** *The Lancet* 2014, **384**(9946):835-836.
130. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M *et al*: **International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project.** *The Lancet* 2014, **384**(9946):869-879.
131. Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A: **The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth.** *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011, **25**(1):2-10.
132. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE: **Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(5):Cd008549.
133. Ernst SA, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H: **Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study.** *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, **14**:371.
134. Chauhan SP, Dahlke JD, Magann EF, Chang E, Gupta L, Mol BW, Lewis DF: **Isolated intrauterine growth restriction: a survey of Central Association of**

- Obstetricians Gynecologists (CAOG) members.** *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013, **26**(5):497-502.
135. Spallek J, Grosser A, Holler-Holtrichter C, Doyle IM, Breckenkamp J, Razum O: **Early childhood health in Bielefeld, Germany (BaBi study): study protocol of a social-epidemiological birth cohort.** *British Medical Journal Open* 2017, **7**(8):e018398.
136. Ernst SA, Gunther K, Frambach T, Zeeb H: **Prenatal recruitment of participants for a birth cohort study including cord blood collection: results of a feasibility study in Bremen, Germany.** *German Medical Science* 2015, **13**:Doc04.
137. Ernst SA, Brand T, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Zeeb H: **Care-Related and Maternal Risk Factors Associated with the Antenatal Nondetection of Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study from Bremen, Germany.** *BioMed Research International* 2017, 2017:1746146.
138. Bricker L, Medley N, Pratt J: **Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation).** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, **29**(6):CD001451.
139. Sylvan K, Ryding EL, Rydhstroem H: **Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005, **84**(12):1154-1158.
140. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, Magann EF, Anderson KR, Abuhamad AZ, Ananth CV: **Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity.** *American Journal of Perinatology* 2014, **31**(3):187-194.
141. Ernst SA, Brand T, Petersen K, Zeeb H: **Variation in the definition of intrauterine growth restriction in routine antenatal care: a physician survey among gynecologists in Northwest Germany.** *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018a, **31**(16):2141-2147.
142. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P *et al*: **Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013, **208**(4):290.e291-296.
143. Stewart B, Karahalios A, Pszczola R, Said J: **Moderate to late preterm intrauterine growth restriction: A retrospective, observational study of the indications for delivery and outcomes in an Australian perinatal centre.** *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017, **Oct 27**(Epub ahead of print).
144. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, McAuliffe FM, Kennelly MM, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Francis A, Gardosi J *et al*: **The customized fetal growth potential: a standard for Ireland.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2013, **166**(1):14-17.

145. Ernst SA, Brand T, Lhachimi SK, Zeeb H: **Combining Internet-Based and Postal Survey Methods in a Survey among Gynecologists: Results of a Randomized Trial.** *Health Services Research* 2018b, **53(2):879-895.**
146. Kwak N, Radler B: **A comparison between mail and web surveys: Response pattern, respondent profile, and data quality.** *Journal of Official Statistics* 2002, **18(2):257.**
147. Smith AW, Borowski LA, Liu B, Galuska DA, Signore C, Klabunde C, Huang TT, Krebs-Smith SM, Frank E, Pronk N *et al*: **U.S. primary care physicians' diet-, physical activity-, and weight-related care of adult patients.** *American Journal of Preventive Medicine* 2011, **41(1):33-42.**
148. Akl EA, Maroun N, Klocke RA, Montori V, Schunemann HJ: **Electronic mail was not better than postal mail for surveying residents and faculty.** *Journal of Clinical Epidemiology* 2005, **58(4):425-429.**
149. Grava-Gubins I, Scott S: **Effects of various methodologic strategies Survey response rates among Canadian physicians and physicians-in-training.** *Canadian Family Physician* 2008, **54(10):1424-1430.**
150. Kerkhof EGV, Parlow JL, Goldstein DH, Milne B: **In Canada, anesthesiologists are less likely to respond to an electronic, compared to a paper questionnaire.** *Canadian Journal of Anesthesia* 2004, **51(5):449-454.**
151. Leece P, Bhandari M, Sprague S, Swiontkowski MF, Schemitsch EH, Tornetta P: **Does flattery work? A comparison of 2 different cover letters for an international survey of orthopedic surgeons.** *Canadian Journal of Surgery* 2006, **49(2):90.**
152. Seguin R, Godwin M, MacDonald S, McCall M: **E-mail or snail mail? Randomized controlled trial on which works better for surveys.** *Canadian Family Physician* 2004, **50(3):414-419.**
153. Gutfeld C, Olaru ID, Vollrath O, Lange C: **Attitudes about tuberculosis prevention in the elimination phase: a survey among physicians in Germany.** *PloS One* 2014, **9(11):e112681.**
154. Flanagan TS, McFarlane E, Cook S: **Conducting survey research among physicians and other medical professionals: A review of current literature;** 2008.
155. Zuidgeest M, Hendriks M, Koopman L, Spreuwenberg P, Rademakers J: **A comparison of a postal survey and mixed-mode survey using a questionnaire on patients' experiences with breast care.** *Journal of Medical Internet Research* 2011, **13(3):e68.**
156. Sass AC, Grune B, Brettschneider AK, Rommel A, Razum O, Ellert U: **Participation of people with migration background in health surveys of the Robert Koch Institute.** *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2015, **58(6):533-542.**
157. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A: **Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation.** Hamburg; 2017.

158. Biro MA, East C: **Poorer detection rates of severe fetal growth restriction in women of likely refugee background: A case for re-focusing pregnancy care.** *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017, **57**(2):186-192.
159. Wilkinson R, Pickett K: **The spirit level: Why equality is better for everyone.** Penguin UK; 2010.

II. Danksagung

Die Erstellung dieser Dissertation wäre ohne die Unterstützung verschiedener Menschen aus meinem privaten und arbeitsbezogenen Umfeld nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich mich von Herzen bedanken.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation im Rahmen meiner Arbeit am BIPS zu erstellen und mich motiviert hat diese zu Ende zu bringen. Besonders geschätzt habe ich seine *open door policy*, die es mir (fast) jederzeit ermöglicht hat Fragen kurzfristig zu klären. Hervorheben möchte ich auch, dass er mir durch seine menschliche Art und Offenheit ein besonders gutes Umfeld geschaffen hat, durch welches ich mich weiterentwickeln konnte.

Ganz herzlich möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Durchführung der wissenschaftlichen Studien bei meinen Kolleginnen und Kollegen am BIPS, insbesondere der Abteilung Prävention und Evaluation bedanken.

Mein Dank gilt allen Koautoren, die zur Erstellung der Publikationen dieser Dissertation beigetragen haben. Bedanken möchte ich mich auch bei den Gutachtern dieser Dissertation Prof. Dr. Gerd Glaeske und Prof. Dr. Stefan K. Lhachimi.

Für das überaus gründliche Korrekturlesen danke ich außerdem Stefanie Maria Helmer, Lena Ernst und Bent Auffenberg.

Meinen Freunden und meiner Familie möchte ich für die umfassende Unterstützung danken. Vor allem danke ich meiner Mutter Claudia Ernst und meiner Oma Erika Kuschniok, die jederzeit uneingeschränkt für mich da waren. Und ich danke Lena und Hauke. Von Herzen danke ich Bent für seine Unterstützung und auch für seine Geduld.

III. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die zu Prüfungszwecken beigelegte elektronische Version der Dissertation ist mit der abgegebenen gedruckten Version identisch.

Berlin, 22. Januar 2018

.....

Sinja Alexandra Ernst

IV. Einzelpublikationen der kumulativen Dissertation

1. Ernst SA, Brand T, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Zeeb H: Care-Related and Maternal Risk Factors Associated with the Antenatal Nondetection of Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study from Bremen, Germany. *BioMed Research International* 2017, 2017:1746146.

Abstract

Objective: To identify care-related and maternal risk factors for the antenatal nondetection of IUGR.

Methods: In this hospital-based case-control study we compared antenatally undetected IUGR neonates (cases) to detected IUGR neonates (controls). Data were collected using newborn documentation sheets and standardized personal interviews with the mothers. We calculated antenatal detection rates and used uni- and multivariable logistic regression models to assess the association of antenatal nondetection of IUGR and maternal and care-related factors.

Results: A total of 161 neonates from three hospitals were included in the study. Suboptimal fetal growth was identified antenatally in $n = 77$ pregnancies while in $n = 84$ it was not detected antenatally (antenatal detection rate: 47.8%). Severity of IUGR, maternal complications, and a Doppler examination during the course of pregnancy were associated with IUGR detection. We did not find statistically significant differences regarding parental socioeconomic status and maternal migration background.

Conclusions: In our study, about half of all pregnancies affected by suboptimal growth remained undetected. Future in-depth studies with larger study populations should further examine factors that could increase antenatal detection rates for IUGR.

Hyperlink zum Volltext der Publikation:

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/1746146/>

2. Ernst SA, Brand T, Petersen K, Zeeb H: Variation in the definition of intrauterine growth restriction in routine antenatal care: a physician survey among gynecologists in Northwest Germany. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2018a, 31(16):2141-2147.

Abstract

Objective: To assess how intrauterine growth restriction (IUGR) is defined by gynecologists in routine practice.

Materials and methods: We surveyed primary care gynecologists in Bremen and Lower Saxony, Northwest Germany, between January and July 2014. Descriptive statistics were used to analyze the data; consensus was considered as 90% agreement among the respondents. Multiple logistic regression models were performed for the associations between respondents' background characteristics and choice of the small for gestational age (SGA) cutoff values.

Results: Overall, 185 primary care gynecologists participated in the survey. Consensus was only observed in two items: (1) an accurate determination of gestational age (91%) and (2) repeated measurement of the abdominal circumference (91%). Umbilical artery Doppler (76%) and repeated ultrasonography (76%) were the most frequently used methods to confirm suspected IUGR diagnoses, but different responses prevailed. Notably, only 46% of the respondents opted for the 10th percentile of estimated fetal weight as a cutoff for SGA classification, which is the internationally recommended value.

Conclusions: The results of this survey indicate considerable practice variation regarding detection and management of IUGR pregnancies. There is a need for better agreement in terminology and definition of core aspects of IUGR in antenatal care.

Keywords: Antenatal detection; antenatal diagnosis; intrauterine growth restriction; physician survey; prenatal care; small for gestational age

Hyperlink zum Volltext der Publikation:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1337739?journalCode=ijmf20>

3. Ernst SA, Brand T, Lhachimi SK, Zeeb H: Combining Internet-Based and Postal Survey Methods in a Survey among Gynecologists: Results of a Randomized Trial. *Health Services Research* 2018b, 53(2):879-895.

Abstract

Objective: To assess whether a combination of Internet-based and postal survey methods (mixed-mode) compared to postal-only survey methods (postal-only) leads to improved response rates in a physician survey, and to compare the cost implications of the different recruitment strategies.

Data Sources/study settings: All primary care gynecologists in Bremen and Lower Saxony, Germany, were invited to participate in a cross-sectional survey from January to July 2014.

Study design: The sample was divided into two strata (A; B) depending on availability of an email address. Within each stratum, potential participants were randomly assigned to mixed-mode or postal-only group.

Principal findings: In Stratum A, the mixed-mode group had a lower response rate compared to the postal-only group (12.5 vs. 20.2 percent; RR = 0.61, 95 percent CI: 0.44-0.87). In stratum B, no significant differences were found (15.6 vs. 16.2 percent; RR = 0.95, 95 percent CI: 0.62-1.44). Total costs (in €) per valid questionnaire returned (Stratum A: 399.72 vs. 248.85; Stratum B: 496.37 vs. 455.15) and per percentage point of response (Stratum A: 1,379.02 vs. 861.02; Stratum B 1,116.82 vs. 1,024.09) were higher, whereas variable costs were lower in mixed-mode compared to the respective postal-only groups (Stratum A cost ratio: 0.47, Stratum B cost ratio: 0.71).

Conclusions: In this study, primary care gynecologists were more likely to participate by traditional postal-only than by mixed-mode survey methods that first offered an Internet option. However, the lower response rate for the mixed-mode method may be partly due to the older age structure of the responding gynecologists. Variable costs per returned questionnaire were substantially lower in mixed-mode groups and indicate the potential for cost savings if the sample population is sufficiently large.

Keywords: Physician survey; cost implications; methods; mixed-mode; response rate

Hyperlink zum Volltext der Publikation:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1475-6773.12664>

V. Weitere zusätzliche Publikationen zum Thema der Dissertation

1. Ernst SA, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Brand T, Zeeb H: Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:371.

Abstract

Background: Antenatal care is of core importance for maternal and child health and is therefore a central aspect of mother and child health care. One of the main goals of effective screening in antenatal care is the detection of suboptimal fetal growth. However, the sensitivity of antenatal diagnostic of suboptimal fetal growth (i.e. intrauterine growth restriction; IUGR) through clinical routine fetal ultrasonography has been observed to be low. A study conducted in Germany found that only 30% of IUGR cases and 40% of congenital malformations were diagnosed antenatally. Reasons for this low detection rate remain unclear.

Methods/Design: In the first of two study components, all mothers who delivered or will deliver a small for gestational age (SGA) newborn in one of three hospitals in Bremen (Germany) during recruitment phase are eligible for inclusion in a hospital based case-control study. Cases are defined as neonates with an IUGR that was not detected antenatally, while controls are defined as neonates whose IUGR was identified or at least suspected antenatally. Data collection instruments include a newborn documentation sheet, a standardized, computer-assisted personal interview with mothers, and a copy of pregnancy record books. The second component is a survey among all private practice-based gynecologists in the federal states of Bremen and Lower Saxony. The aim of this survey was to obtain detailed information e.g. on quality of ultrasonography equipment and examiner's ultrasonography experience and qualification level.

Discussion: To our knowledge, this is one of the few German studies explicitly addressing care-related as well as maternal-related factors influencing the (non-) detection of IUGR by conducting comprehensive interviews with mothers and private practice-based gynecologists. Over the last 15 years there have been substantial technological advances in ultrasonography equipment in gynecological practices; hence there is the need to evaluate whether the detection rates of IUGR

in Germany are still as low as previously reported in the late 1990ies. Our study results will contribute to a better understanding of core risk factors for low early detection rates of intrauterine growth restrictions and may support quality development in this important health care sector.

Keywords: Case–control study, Prenatal care, Intrauterine growth restriction, Prenatal ultrasonography

Hyperlink zum Volltext der Publikation:

<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-014-0371-5>

2. Ernst SA, Gunther K, Frambach T, Zeeb H: Prenatal recruitment of participants for a birth cohort study including cord blood collection: results of a feasibility study in Bremen, Germany. *German Medical Science* 2015, 13:Doc04.

Abstract

Background: Prospective birth cohort studies comprising follow up of children from pregnancy or birth over a long period of time, and collecting various biological samples at different times through the life-course offer a promising approach to enhance etiologic knowledge of various diseases. Especially for those where early lifetime exposures and conditions are thought to play an important role. The collection and storage of biological samples is a critical component in epidemiological studies, notably for research regarding prenatal exposures to various environmental factors as well as for DNA extraction. Our feasibility study for a birth cohort within the scope of etiology of childhood leukemia with prospective sampling of mothers and their future newborns aimed to investigate the willingness of pregnant women to participate in a birth cohort study involving collection of blood and umbilical cord blood samples. The overall aim was to develop practice-based research recommendations for a possible German birth cohort study.

Methods: The study was conducted in Bremen, Germany, between January 2012 and March 2013. Pregnant women were eligible for recruitment if (i) their expected date of delivery was during the study recruitment phase (September 2012–February 2013), (ii) they planned to give birth at the cooperating hospital's obstetric unit and (iii) their knowledge of the German language was sufficient to understand study materials, details of participation and to fill out the prenatal self-administered questionnaire. Maternal blood and umbilical cord blood samples to be used for later research activities were collected and stored at a stem cell bank already collaborating with the hospital. 22 primary care gynecologists were invited to enroll pregnant women for the study and cooperation with one hospital was established. Expectant women were recruited during the last trimester of pregnancy, either during one of their prenatal care visits at their primary care gynecologist or later on in hospital by the attending obstetricians or project staff.

Results: Of the 22 invited primary care gynecologists requested to enroll pregnant women for the study, 8 gynecologists actually collaborated. A total of 200 eligible women were invited to

participate in the study, 48 (24%) of whom agreed. 34 women were enrolled by primary care gynecologists, with one gynecologist enrolling 26 women. Twelve of 14 women recruited via hospitals were enrolled by study staff. A total of 41 women consented to the collection of umbilical cord blood and maternal blood samples, and samples could be stored for 54% of them. Reason for non-participation were the uncertainty whether or not the full study would be conducted and the fact that the participants were not willing to decide for their children whether or not genetic information (cord blood) can be stored for research purposes.

Conclusion: Enrolling parents in a birth cohort study that includes biosampling is a challenge, but participation can be improved through close collaboration with primary care gynecologists and maternity hospitals. Cord blood collection may impede participation, especially when maternity hospitals offer an alternative option for cord blood donation.

Keywords: umbilical cord blood, leukemia, children, feasibility study, birth cohort study

Hyperlink zum Volltext der Publikation:

<http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2015-13/000208.shtml>