

Die Evaluierung der Dopplersonographie der Aa. uterinae  
in der 19. – 24. Woche zur Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen

Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch–Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades  
einer Doktorin der Medizin  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Cora Dinkloh

aus

Viersen

Berichter: Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. Werner Rath

Herr Professor  
Dr. med. Heinrich Fendel

Tag der mündlichen Prüfung: 2. September 2003

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online  
verfügbar.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....	1
1.1.1	<i>Fetoplazentare Gefäßversorgung</i> .....	1
1.1.2	<i>Uteroplazentare Gefäßversorgung</i> .....	1
1.1.3	<i>Physiologie und Pathophysiologie der uteroplazentaren Durchblutung</i> .....	2
1.2	UNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN DER SCHWANGERSCHAFTSVORSORGE.....	5
1.3	VORHERSAGE VON SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN DURCH DIE DOPPLERSONOGRAPHIE.....	7
<b>2</b>	<b>PATIENTINNEN UND METHODEN</b> .....	<b>8</b>
2.1	PATIENTINNEN.....	8
2.2	METHODEN.....	12
2.2.1	<i>Gerätetechnik und physikalische Grundlagen</i> .....	12
2.2.2	<i>Untersuchungsablauf</i> .....	16
2.3	STATISTISCHE METHODEN.....	19
2.3.1	<i>Referenzbereiche und Cut-off-Werte</i> .....	19
2.3.2	<i>Erstellung von Perzentilentabellen und Vierfeldertafeln</i> .....	21
2.3.3	<i>ROC- und EROC-Kurven</i> .....	25
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
3.1	VERGLEICH DER PATIENTINNENKOLLEKTIVE.....	29
3.2	VERTEILUNG DER DOPPLERERGEBNISSE.....	31
3.3	VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN CUT-OFF-WERTE.....	34
3.4	OPTIMIERUNG DER CUT-OFF-WERTE.....	38
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUR</b> .....	<b>56</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>62</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomische und Physiologische Grundlagen

### 1.1.1 Fetoplazentare Gefäßversorgung

Die Nabelschnur enthält zwei Umbilikalarterien, die das sauerstoffarme Blut vom Feten zur Plazenta führen. Außerdem verläuft in der Nabelschnur noch eine Vene, die das mit Sauerstoff angereicherte Blut von der Plazenta zum Kind führt. Die Nabelschnurarterien bilden in 4 von 5 Fällen bei ihrem Eintritt in die Chorionplatte Anastomosen und teilen sich entsprechend auf die von ihnen versorgten Zottenbäume auf, so daß letztlich jeder Stammzotte eine Stammarterie mit der dazugehörigen Vene zugeordnet werden kann. Diese Stammarterie verzweigt sich in der Folge in Arterien 2. und 3. Ordnung (siehe Abbildung 1). Von den letzteren geht das Kapillarnetz aus, das in den Zottenbäumen in engem Kontakt mit dem Synzytium steht und als sogenannte synzytiokapilläre Membran für den fetomaternalen Stoffaustausch verantwortlich ist.<sup>46</sup>

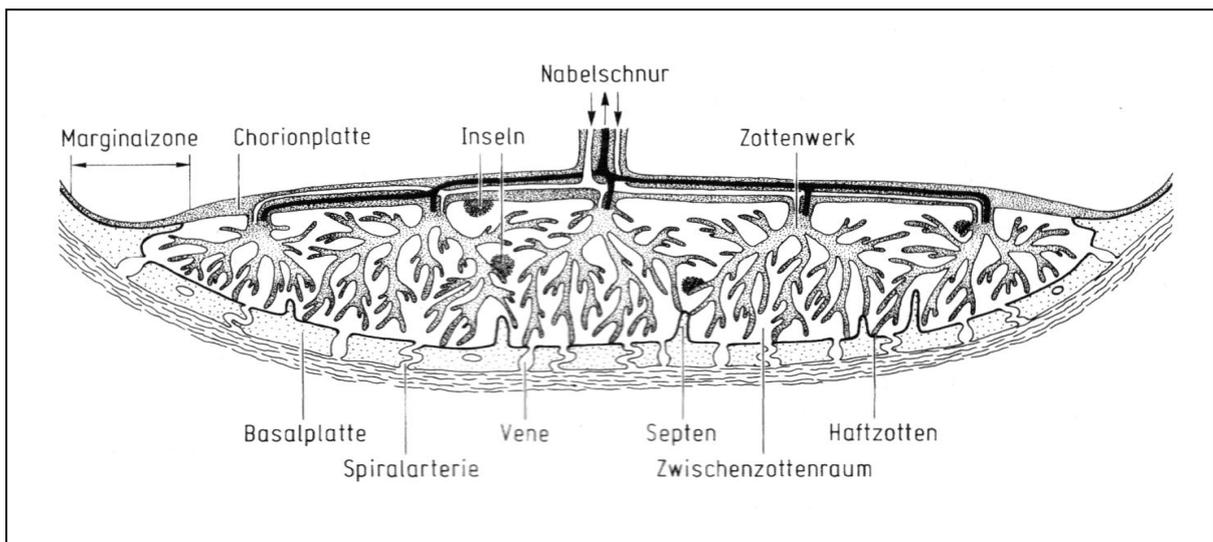


Abbildung 1: Darstellung der räumlichen Beziehung fetaler und maternaler Blutgefäßversorgung

### 1.1.2 Uteroplazentare Gefäßversorgung

Die arterielle Blutversorgung des Uterus erfolgt über ein Anastomosensystem aus den Aa. uterinae und den Aa. ovaricae. Von den Aa. uterinae gehen die Aa. arcuatae ab, die ein Gefäßgeflecht an der Oberfläche der Gebärmutter bilden. Von diesen stammen schließlich ca. 100 Radialarterien ab, die das Myometrium durchdringen und versorgen. Letztere gehen in die Basalarterien über, die in die Spiralarterien münden. Die Spiralarterien erweitern sich zunehmend in ihrem Verlauf bis zur Oberfläche der Schleimhaut und speisen das intervillöse plazentare Gefäßbett, in welchem das maternale Blut auf die synzytiokapillären Membranen der

Plazentazotten trifft und wo der Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind erfolgt (siehe Abbildung 2).<sup>46, 99</sup>

Ein System endometrialer Venen von hoher Dichte bietet eine ausreichende Drainage des intervillösen Raumes. Es verläuft gestreckt und senkrecht zur Basalplatte bis zu seiner Einmündung in die myometrialen Venen, so daß es während einer Uteruskontraktion komprimiert wird und ein Kollaps des intervillösen Raumes vermieden wird.<sup>46, 99, 50</sup>

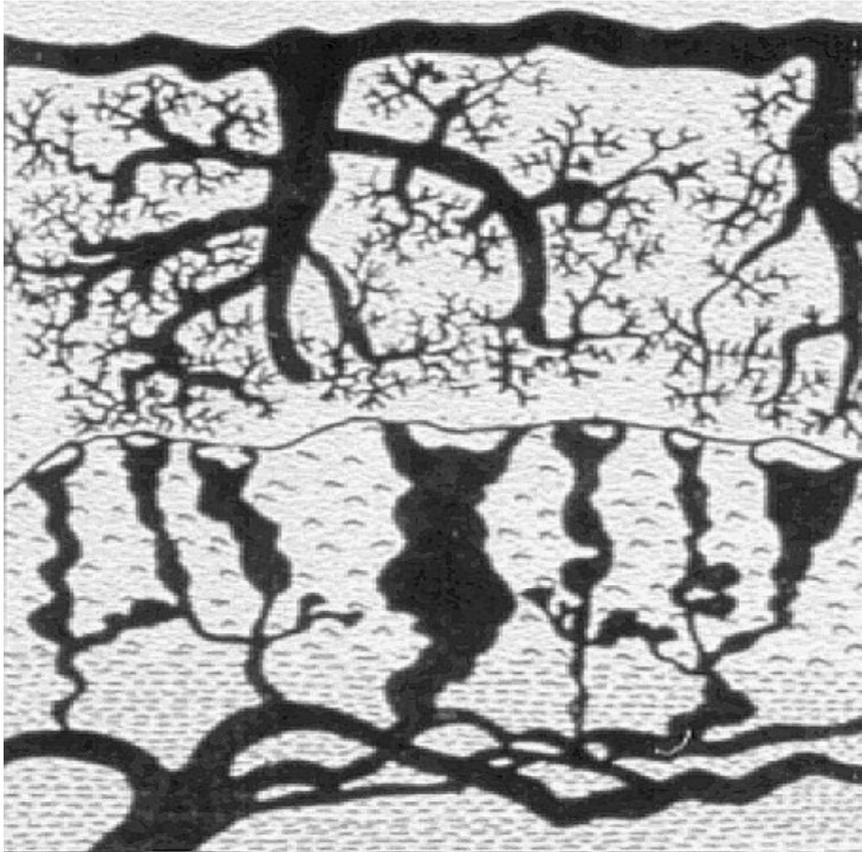


Abbildung 2: Schematische Darstellung von Uterus und arterieller Gefäßversorgung; oben ist der fetale Zottenbaum dargestellt und unten die Aufzweigung der A. uterina bis zur Spiralarterie<sup>30</sup>

### 1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie der uteroplazentaren Durchblutung

Zu den Funktionen der Plazenta als Austauschorgan gehören Stoffaustausch, Hormonsynthese und Metabolismus sowie Thermoregulation. Der Stoffaustausch in der Plazenta ist wiederum keine einheitliche Funktion, sondern setzt sich aus mehreren Partialfunktionen zusammen, zumal die Plazenta als einzelnes Organ Aufgaben zu erfüllen hat, die im extrauterinen Leben von verschiedenen Organen wie Lunge, Nieren oder Magendarmtrakt übernommen werden. Es gibt zwei Grundprinzipien des plazentaren Stoffaustausches, zu denen zum einen die passiven Transportmechanismen wie Diffusion, erleichterte Diffusion und Diapedese oder Filtration, zum anderen die aktiven Transportwege wie Pinozytose und enzymatische Prozesse zählen.<sup>99, 50</sup>

Nach dem Ohmschen Gesetz ist die Durchblutung der Plazenta nicht alleine vom Gefäßwiderstand bzw. der Austauschfläche, sondern auch direkt vom Perfusionsdruck abhängig, der der Differenz zwischen arteriellem und venösem Mitteldruck entspricht.<sup>16</sup> So ist zu beachten, daß eine Verminderung des Blutstromes und, damit verbunden, eine verminderte Stoffaustauschkapazität auch durch einen verminderten Perfusionsdruck bedingt sein kann.<sup>79</sup>

Während die fetale Strombahn ein herkömmliches fraktales (als selbst-simulierendes) Verzweigungsmuster mit den daraus folgenden haemodynamischen Systemeigenschaften von Gefäßbäumen darstellt, kann der von mütterlichem Blut perkolierte intervillöse Raum nur angemessen verstanden werden, wenn die bekannten Regularien für die Umspülung von diskreten Hindernissen mit einer Flüssigkeit beachtet werden. Diese können mit Hilfe des DARCY'schen Gesetzes im Prinzip – wenngleich nicht explicit – beschrieben werden, welches von – oft nur indirekt parametrisierbaren – Größen wie globaler Permeabilität, void-volume/dead volume Quotient, „bepülten Flächen“ und Transfer-Homogenität bestimmt wird.<sup>76</sup>

Dem zunehmenden Stoffbedarf des wachsenden Feten entspricht die typische „Ausreifung der Plazenta“ im Schwangerschaftsverlauf wie Vermehrung der Zottenzahl, Vergrößerung der Zottenoberfläche, Intensivierung der Vaskularisierung und Distanzverkürzung zwischen mütterlichem und fetalem Blut, indem die Zottengefäße im Verlauf der Entwicklung Richtung Zottenwand verlagert wird und diese immer dünner wird.<sup>79</sup> Eine Verkleinerung der Austauschfläche auf fetaler Seite kann durch eine ungenügende Reifung der Zottengefäße, durch proliferative Wucherungen oder degenerative Veränderungen an den Zottengefäßen bedingt sein und führt aufgrund einer Abnahme der parallel geschalteten (verringerte Austauschfläche) und einer Zunahme der Größenordnung der hintereinander geschalteten Gefäßwiderstände (verringerte Gefäßlumina) zu einer Zunahme des Strömungswiderstandes in den Umbilikalarterien.<sup>7, 16</sup>

Auf mütterlicher Seite stellt die trichterförmige Erweiterung der Spiralarterien eine weitere Form der Anpassung an die wachsenden Ansprüche des Feten dar. Im Verlauf der ersten Schwangerschaftshälfte kommt es durch eindringende Trophoblastzellen zu deutlichen strukturellen Veränderungen, in deren Verlauf in der Media das muskuloelastische Gewebe zerstört wird. Daraus resultiert, daß die Spiralarterien zu weiten, starren Rohren umfunktioniert werden, wodurch eine für den Feten notwendige Blutversorgung des intervillösen Raumes gewährleistet wird.<sup>31, 41, 96</sup> Zur Aufrechterhaltung einer optimalen Hämodynamik bei erheblich vergrößertem Gesamtgefäßquerschnitt sind folgende physiologisch-adaptive Veränderungen des maternalen Organismus wichtig.<sup>51</sup>

- Zunahme des Blutvolumens
- Erhöhung des Herzzeitvolumens
- Erhöhung der Herzfrequenz

- Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes
- Geringer Anstieg des Blutdrucks.

Unter Adaptation entsprechend der Gewichtszunahme des Feten versteht man die Zunahme der Durchblutung des Uterus im Verlauf der Schwangerschaft um das 10- bis 15-fache des Ausgangswertes, einer Blutvolumenerhöhung von durchschnittlich 1,5l entsprechend. Die mütterliche Plazentadurchblutung beträgt am Geburtstermin 500 ml/min<sup>54</sup>, das entspricht 10-15% des maternalen Herzminutenvolumens. Die treibende Kraft der maternoplazentaren Durchblutung ist der maternale Blutdruck.

Die fetale Plazentadurchblutung beläuft sich auf etwa 350 ml/min am Geburtstermin und macht damit nahezu 50% des fetalen Herzzeitvolumens aus. Der mittlere Blutdruck in den Nabelschnurgefäßen beim Menschen erreicht Werte von 50-60 mmHg in den Arterien und 10-20 mmHg in der Vene.<sup>85</sup> Die angegebenen Werte sind aus tierexperimentellen Untersuchungen eines chronisch instrumentierten Schafsfeten entnommen.

Mikroangiopathien der Deziduagefäße mit konsekutiven Verödungsarealen und Infarkten sind andere Ursachen erhöhter Strömungswiderstände in uterinen Gefäßen. Speziell der Blutdruck stellt im Hinblick auf das Krankheitsbild der Gestose eine äußerst wichtige Kreislaufgröße dar. In der Regel kommt es physiologischerweise bis Mitte der Schwangerschaft zu einem Blutdruckabfall.<sup>77</sup> Daraus folgt, daß Druckanstiege > 10 mmHg innerhalb der Streubreite normaler Blutdruckwerte schon einen pathologischen Zustand anzeigen, beispielsweise eine Erhöhung von 90/60 mmHg auf 120/80 mmHg.<sup>51, 29</sup> Die Höhe des Blutdrucks ist abhängig vom Herzminutenvolumen, der zirkulierenden Blutmenge, dem Volumen, dem peripheren Widerstand, der Blutviskosität und der Elastizität der großen Arterien. Alle diese Größen werden vom Nervensystem und vom endokrinen System beeinflusst. Die Gefäße der Plazenta haben keine Fähigkeit zur Autoregulation, d.h. Hypoxie führt nicht zu einer Vasodilatation.<sup>85</sup> Sie werden nicht innerviert und können nur durch Hormone wie Adrenalin, Prostaglandine oder NO beeinflusst werden.<sup>54</sup>

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Vasodilatator und Antikoagulanzen im menschlichen Gefäßsystem.<sup>65</sup> Die Störung im Stickstoffmonoxid-Haushalt (NO) scheint eine nicht unerhebliche Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie zu spielen.<sup>64, 81</sup> Eine Verabreichung von NO hat gezeigt, daß die Gefäßreagibilität der Widerstandsarterien bei Frauen mit Präeklampsie deutlich normalisiert wurde.<sup>56</sup> Eine prophylaktische NO-Gabe in Form von Glycerintrinitrat (GTN) kann das Risiko einer Frühgeburt vor der 37. Woche infolge Präeklampsie oder die Geburt eines zu kleinen Kindes unterhalb der 10. Perzentile signifikant reduzieren.<sup>38</sup> Alle diese Ergebnisse weisen daraufhin, daß die Hämodynamik innerhalb der Plazenta maßgeblich bei der Entstehung von Risikograviditäten ist.

## 1.2 Untersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge

Die Häufigkeit hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen liegt nach Angaben der deutschen Perinatalerhebungen zwischen 5 und 7%. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen stehen mit einem Anteil von 12-22% an 1.-2. Stelle der Müttersterblichkeit und sind einige der wichtigsten Ursachen der Frühgeburtlichkeit und perinatalen Mortalität.<sup>68, 69</sup> Eine Möglichkeit die hohe Mortalität von Mutter und Kind zu senken, besteht darin, Methoden zur Früherkennung dieser Schwangerschaftsrisiken zu entwickeln. Zur Vorhersage von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wurden die Blutdruckmessung im 2. Trimenon<sup>71</sup> und die Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP-2) in der 16.-24. Woche nach Burton<sup>68</sup> herangezogen. Doch die prognostische Vorhersage dieses Verfahrens wurde als unzureichend eingestuft.<sup>68, 71, 61</sup> Auch der Angiotensin-Belastungstest hat aufgrund seiner Invasivität und der möglichen nachteiligen Folgen für Mutter und Kind keinen Eingang in die Routine-Schwangerenvorsorge gefunden.<sup>68</sup> Die Harnsäurebestimmung im Serum als prädiktiver Wert für Schwangerschaftshypertonie und Gefährdung des Feten konnte sich ebenfalls aufgrund zu niedriger richtig-positiver Testergebnisse (26%) nicht durchsetzen.<sup>68</sup> Selbst die Kombination der genannten Verfahren führt zu keiner Verbesserung der prognostischen Aussagekraft. Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß biochemische Methoden keine zuverlässige Früherkennung einer sich entwickelnden hypertensiven Schwangerschaftserkrankung erlauben.<sup>68</sup>

Die Möglichkeit einer nicht-invasiven Beurteilung der uteroplazentaren Zirkulation mittels Dopplersonographie hat einen wichtigen Platz in der Betreuung der Risikoschwangerschaft eingenommen.<sup>91</sup> Die Feststellung eines reduzierten diastolischen Flusses in der uterinen Arterie als Indikator für eine gestörte Plazentation aufgrund einer fehlerhaften Trophoblastinvasion<sup>17, 32, 48</sup> wurde bei Patientinnen mit Präeklampsie beobachtet und durch histologische Untersuchungen bestätigt.<sup>14, 22, 15, 13</sup> Der Notch in der Hüllkurve des Dopplersonogramms der Aa. uterinae stellt das diagnostische Korrelat einer fehlerhaften Trophoblastinvasion dar.<sup>95</sup> Mehrere Studien prüften die Wertigkeit der Dopplersonographie im Hinblick auf ihre prospektive Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen.<sup>59, 73, 52, 3, 42</sup> Unterschiedlich gewählte Patientenkollektive, das variierende Gestationsalter zur Zeit des Screenings sowie verschiedene Cut-off-Werte der Parameter verhindern einen effektiven

Vergleich der Studienergebnisse.<sup>91</sup> Es fehlt nach wie vor eine Standardisierung der Methode der Blutflussmessung zur einheitlichen Beurteilung der Ergebnisse.<sup>53</sup>

Mit dem Einsatz von niedrig dosierten ASS-Dosen<sup>74, 70, 82</sup> und NO-Gaben<sup>58, 81</sup> wurde eine Prophylaxe nach Schwangerschaften mit hypertensiven Erkrankungen und Mangelgeburten eingeführt. Jedoch sind diese Therapieansätze bisher nicht gesichert und die Forderung nach geeigneter Diagnostik zur Früherkennung von Risikofaktoren wird lauter.<sup>95</sup>

### **1.3 Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen durch die Dopplersonographie**

Die vorliegende Studie soll die Korrelation zwischen pathologischen Dopplermessungen an den uterinen Arterien und einem möglichen Schwangerschaftsrisiko in Form von Hochdruckerkrankungen, fetaler Wachstumsretardierung sowie Frühgeburtlichkeit untersuchen. Der gewählte Untersuchungszeitraum liegt in der 18+0 bis 23+6. Schwangerschaftswoche. Im Rahmen der Studie wurde ein Low-risk-Kollektiv von 780 Patientinnen untersucht. Ziel der Studie war es, geeignete Cut-Off-Werte von qualitativen Parametern zur prospektiven Vorhersage von Schwangerschaftsrisiken zu definieren. Im Speziellen wurde der Resistance-Index als gebräuchlichster Parameter der Dopplersonographie hinsichtlich seiner diagnostischen Wertigkeit überprüft. Zusätzlich wurde der Notch in der Volumenflußkurve des Dopplersonogramms als weiteres diagnostisches Kriterium auf seine Aussagekraft hinsichtlich möglicher Schwangerschaftsrisiken untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage für eine therapeutische Intervention mit dem Ziel der Verbesserung der plazentaren Durchblutung, des transplazentaren Stoffwechsels und Vermeidung von Schwangerschaftskomplikationen dienen.

## 2 Patientinnen und Methoden

### 2.1 Patientinnen

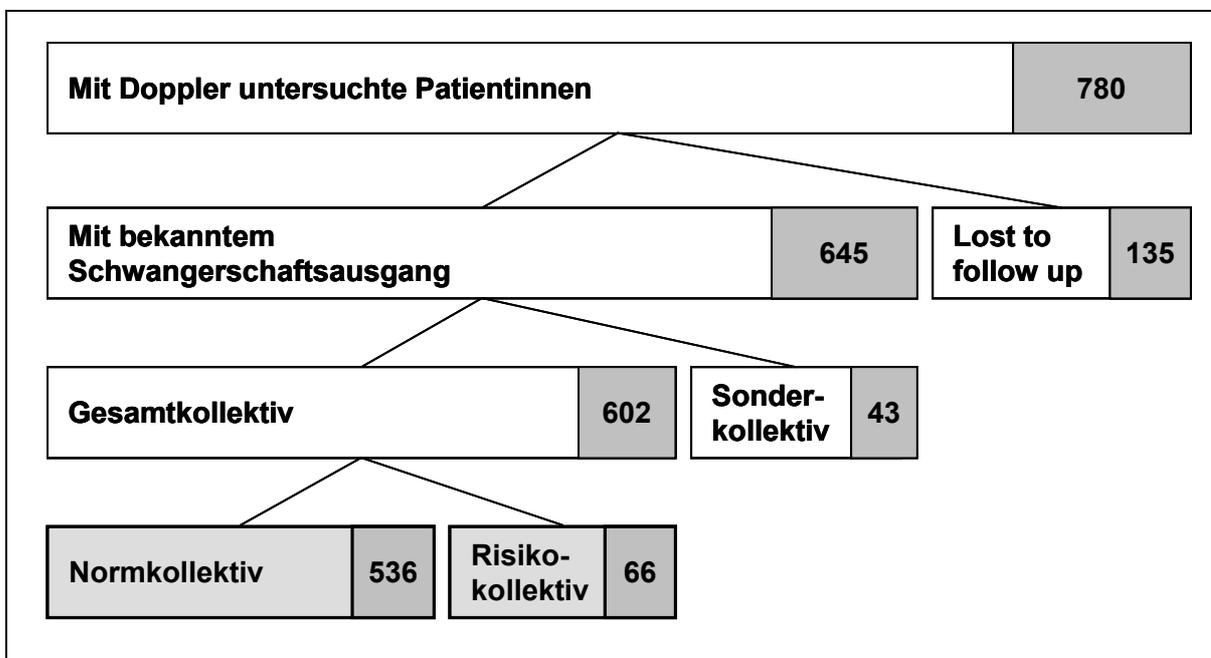


Abbildung 3: Einteilung der Kollektive

Es handelte sich um eine prospektive Querschnittsstudie vom 01.01.1998 bis einschließlich 31.12.2000. 780 Patientinnen mit einer Doppleruntersuchung im Rahmen des Fehlbildungsultraschalls zwischen 18+0. bis 23+6. Schwangerschaftswochen wurden in die Studie eingeschleust (Tabelle 1). Es lag demnach ein zufällig ausgewähltes, unselektiertes Patientenkollektiv vor. Wie aus Abbildung 3 deutlich wird, war in 135 Fällen der weitere Schwangerschaftsverlauf nicht bekannt (Lost to follow up), so daß diese Gruppe der Auswertung entfiel. Die verbleibenden 645 Patientinnen, deren Schwangerschaftsausgang bekannt war, wurden auf vorbestehende maternale Erkrankungen wie Lupus erythematodes, Diabetes mellitus und Drogenabusus sowie fetale Erkrankungen wie Fehlbildungen, bekannte Erbkrankheiten und Chromosomenaberrationen untersucht. Patientinnen mit derartigen Erkrankungen oder fetalen Fehlbildungen wurden gemäß den Kriterien der Tabelle 2 aus der Untersuchung ausgeschlossen und bildeten das Sonderkollektiv. Die verbleibenden 602 Patientinnen stellten das Gesamtkollektiv.

<b>Kriterien zur Teilnahme an der Untersuchung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppleruntersuchung der Aa. uterinae bds. korrekt meßbarer Winkel &lt; 60°, keine Aa. arcuatae</li> <li>• Gestationsalter 18+0.-23+6. SSW</li> <li>• Parität: Erst- und Mehrgebärende</li> </ul>

Tabelle 1: Kriterien zur Teilnahme an der Untersuchung

<b>Ausschlußkriterien aus dem Gesamtkollektiv</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fetale Erkrankungen: Fehlbildungen, Erbkrankheiten, Chromosomenaberrationen</li> <li>• Maternale Erkrankungen: Lupus erythematodes, Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes, Drogenabusus, Amnioninfektionssyndrom (AiS)</li> <li>• Mehrlingsschwangerschaften</li> <li>• Hämodynamisch wirksame Medikation (z.B. Betamimetika zur Tokolyse)</li> </ul>

Tabelle 2: Ausschlußkriterien aus dem Gesamtkollektiv

Dieses Gesamtkollektiv wurde auf bestehende Schwangerschaftsrisiken untersucht (siehe Tabelle 3). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen standen mit 7% an erster Stelle der aufgetretenen Schwangerschaftsrisiken. Nach Angaben der deutschen Perinatalerhebung lag die Häufigkeit hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen zwischen 5 und 7%.<sup>68</sup> Die intrauterine Wachstumsretardierung stand mit 5% an zweiter Stelle der genannten Schwangerschaftsrisiken. Weniger häufig kam es zur Frühgeburt (2%). Das vorliegende Gesamtkollektiv war somit ein Low-risk-Kollektiv, das der Risikoverteilung in der Bevölkerung entsprach.

<b>Schwangerschaftsrisiken im Gesamtkollektiv</b>	
<b>Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)</b>	<b>5,1%</b>
<b>Frühgeburtlichkeit (&lt; 34. SSW)</b>	<b>1,8%</b>
<b>Hochdruckerkrankungen (SIH, Präeklampsie)</b>	<b>7,1%</b>

Tabelle 3: Schwangerschaftsrisiken im Gesamtkollektiv

Zur weiteren Auswertung wurde das Gesamtkollektiv in ein Norm- und ein Risikokollektiv unterteilt.

Bei dem Normkollektiv handelte es sich um 536 Frauen von 645, die vor und während der Schwangerschaft einen normotonen Blutdruck vorzuweisen hatten, der sich auszeichnete durch einen diastolischen Wert  $<90$  mmHg und einen systolischen Wert  $<140$  mmHg. Der weitere Schwangerschaftsverlauf war in diesem Kollektiv unauffällig und die Geburt termingerecht (nach abgeschlossener 34. Schwangerschaftswoche). Als regelrechter Geburtsmodus im Normkollektiv wurde die vaginale Spontangeburt sowie die primäre Sectio caesarea bei einer Lageanomalie wie z.B. Beckenendlage oder einem relativen Mißverhältnis und bei einer Amnioninfektion oder einem Zustand nach einer früheren Sectio caesarea. Eine Sectio aufgrund eines auf eine fetale Gefährdung hinweisenden CTG-Befundes führte ebenso zum Ausschluß vom Normkollektiv wie fetale oder maternale Erkrankungen jeglicher Art. Zur Bewertung des fetalen Zustandes post partum und zur Definition einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurde das Kindsgewicht herangezogen, das unterhalb der 5. Perzentile als retardiert gewertet wurde. Das Normkollektiv dient als Grundlage zur Erstellung der Perzentilentabellen von Dopplerwerten der Aa. uterinae in unauffälligen Schwangerschaften.

<b>Kriterien für das Normkollektiv</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Blutdruckwerte: diastolisch <math>&lt;90</math> mmHg; systolisch <math>&lt;140</math> mmHg</li><li>• Keine Proteinurie (<math>&lt;300</math>ml/24h Urin)</li><li>• Entbindung <math>&gt; 34+0</math>. SSW</li><li>• Keine Entbindung per Sectio caesarea aufgrund eines pathologischen CTGs</li><li>• Gewicht <math>&gt;5</math>. Perzentile (bezogen auf das jeweilige Schwangerschaftsalter)</li><li>• Kein intrauteriner / perinataler Tod</li><li>• Keine fetale und maternale Erkrankung</li></ul>

Tabelle 4: Kriterien für das Normkollektiv

Die Frauen, die im Schwangerschaftsverlauf nach der 23+6. Schwangerschaftswoche eine Form der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (siehe Abbildung 4) entwickelten, wurden dem Risikokollektiv zugerechnet.

<b><u>Einteilung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gestationshypertonie:</b> Hypertonie, die weder vor der 20. SSW bestand noch länger als 6 Wochen post partum anhielt. Hypertonie ohne Proteinurie</li><li>• <b>Präeklampsie:</b> Hypertonie mit Proteinurie (&gt;0,3g/24h) mit / ohne Ödeme</li><li>• <b>Eklampsie:</b> tonisch-klonische Krampfanfälle; schwere Verlaufsform der Präeklampsie</li><li>• <b>HELLP-Syndrom:</b> (<b>H</b>) - hemolysis, (<b>EL</b>) – elevated liver enzymes, (<b>LP</b>) – low platelets</li><li>• <b>Chronische Hypertonie:</b> Primäre essentielle Hypertonie (95%), sekundäre Hypertonie</li><li>• <b>Pfropfgestose:</b> charakteristische Gestosesymptome bei chronischer Hypertonie; Pfropfhochdruck, Pfropfpräeklampsie</li></ul>

Abbildung 4: Klassifizierung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft<sup>67, 47, 21</sup>

Eine Gestationshypertonie wurde definiert bei einem mindestens zweimal aufgetretenen diastolischen Druck > 90 mmHg in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Außerdem kennzeichnend für das Risikokollektiv waren Frühgeburten (vor der abgeschlossenen 34. Schwangerschaftswoche) und Sectiones caesareae wegen pathologischen CTG. Eine fetale Wachstumsretardierung aufgrund einer chronischen Plazentainsuffizienz als „chronic fetal distress“<sup>13</sup> galt als weiteres Kriterium zur Aufnahme in das Risikokollektiv (siehe Tabelle 5).

Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen sind junge Erstgebärende, Spätgebärende (>35 Jahre), Mehrlingsschwangerschaft, Trophoblasterkrankung, Rhesus-Inkompatibilität, Diabetes mellitus, Adipositas, Lupus erythematodes visceralis, Nierenerkrankungen und schlechter sozialer Status.<sup>47, 78</sup>

<b>Kriterien für das Risikokollektiv</b>	
• Hochdruckerkrankungen (siehe Definition):	n=41
• Sectio caesarea wegen pathologischem CTG / „fetal distress“:	n=26
• Frühgeburt (vor abgeschlossener 34. SSW)	n=10
• IUGR: Gewicht <5. Perzentile	n=29

Tabelle 5: Kriterien zur Zuteilung von Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv zum Risikokollektiv; Mehrfachnennungen möglich; die führenden Risiken sind hier Hochdruckerkrankungen, IUGR und Frühgeburt

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Gerätetechnik und physikalische Grundlagen

#### Der Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt wurde 1842 erstmals von dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler beschrieben, indem er das nach ihm benannte Prinzip folgenden Inhalts formulierte: Die Schwingungszahl und die Wellenlänge einer Wellenbewegung an einem Beobachtungsort ändern sich, wenn Beobachter und Wellenerreger sich relativ zueinander bewegen.<sup>27</sup> Sie nimmt zu bei Bewegungen in Richtung auf den Beobachter, bei Bewegungen in Gegenrichtung nimmt sie ab. Bewegen sich Ultraschallquelle und Empfänger gleich schnell, tritt kein Doppler-Effekt auf. Der Doppler-Effekt ist Grundlage der Dopplersonographie.<sup>86</sup>

#### Die Dopplersonographie in der Schwangerschaftsvorsorge

In der Schwangerschaftsvorsorge wird der Doppler-Ultraschall zur Messung von Blutstromgeschwindigkeiten in Gefäßen benutzt. Um den Doppler-Effekt zur Messung von Strömungsgeschwindigkeiten in Blutgefäßen nutzbar zu machen, werden durch Anlegen einer elektrischen Wechselspannung von hoher Frequenz (1-10 MHz) an einem Piezokristall, einem Keramik kristall, Ultraschallwellen erzeugt.<sup>27</sup> Diese Wellen werden im Falle ihres Auftreffens auf echogene Strukturen wie korpuskuläre Blutbestandteile reflektiert. Bei festliegenden Grenzflächen sind ausgesandte und reflektierte Frequenz des Ultraschalls identisch.<sup>27</sup> Bei einer relativen Positionsänderung der beschallten Struktur zur Schallquelle verändert sich die zu messende Frequenz proportional zur Geschwindigkeit des bewegten Objektes. Dieser Vorgang der Frequenzveränderung wird Dopplerverschiebung genannt.<sup>27</sup> Dabei ist die Dopplerverschiebung ( $\Delta f$ ) zusätzlich abhängig zum einen von der Sendefrequenz  $f$  der Ultraschallquelle (Dopplersonde) und der Ausbreitungsgeschwindigkeit  $c$  des Ultraschalls im menschlichen Gewebe (ca. 1540m/s),

zum anderen vom Winkel zwischen Ausrichtung der Dopplersonde und dem untersuchten Blutgefäß ( $\cos\alpha$ ) sowie von der Strömungsgeschwindigkeit  $v$  des Blutes.

Zur Berechnung der Dopplerverschiebung ergibt sich folgende Formel <sup>27</sup>:

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

Formel 1: Frequenzverschiebung

Innerhalb eines betrachteten Gefäßquerschnittes treten je nach Strömungsart unterschiedliche Blutkörperchengeschwindigkeiten auf. Im Zentrum des Gefäßes ist die Geschwindigkeit am größten und am Gefäßrand am geringsten. Man bezeichnet dies als laminaren Fluß. Der laminare Fluß hat ein parabolisches Flußprofil. In arteriellen Gefäßen entsteht in der Systole bei Blutstrombeschleunigung ein pulsatiler Fluß mit flachem Flußprofil, der in der Diastole wieder eine laminare Form mit parabolischem Flußprofil annimmt. Das Dopplersignal enthält deshalb nicht nur eine Frequenz, sondern ein Frequenzspektrum, das auch Dopplerspektrum oder Dopplerprofil genannt wird. Die jeweiligen Frequenzverschiebungen werden durch entsprechende Punkte auf der Ordinate in der Spektralanalyse aufgezeichnet. Die Intensität der einzelnen Punkte entspricht der Häufigkeit der Geschwindigkeit über dem Querschnitt. Eine Auftragung gegenüber der Zeit auf der Abszisse liefert dann eine komplette Geschwindigkeitskurve, das Doppleronogramm.<sup>27</sup>

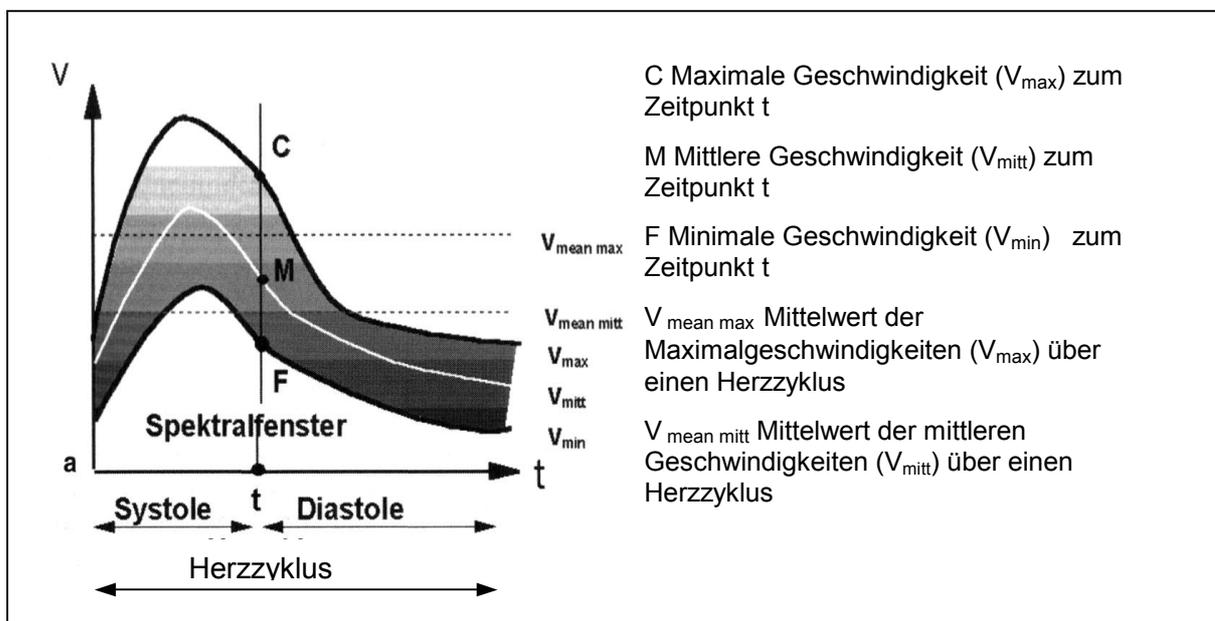


Abbildung 5: Doppleronogramm und Parameter zur quantitativen Analyse <sup>84</sup>

Bei der Analyse der doppleronographisch ermittelten Frequenzverschiebungen stehen quantitative und qualitative Verfahren zur Verfügung.<sup>27</sup>

Für die quantitative Analyse ist die Bestimmung der mittleren Blutflußgeschwindigkeit  $V_{\text{meanmitt}}$  ein entscheidender Faktor. Durch die Multiplikation der über einen Herzzyklus gemittelten mittleren Geschwindigkeit  $V_{\text{meanmitt}}$  mit der Fläche  $A$  des Gefäßquerschnittes ergibt sich das Blutflußvolumen  $Q$  unter der Berücksichtigung des Einschallwinkels  $\alpha$  im entsprechenden Zeitabschnitt nach folgender Formel:

$$Q = \frac{V_{\text{meanmitt}} \cdot A}{\cos \alpha}$$

Formel 2: Bestimmung des Blutflußvolumens

Die Fläche  $A$  des Gefäßquerschnittes mit dem mittleren Gefäßdurchmesser  $d_m$  für pulsatile Gefäße wird mit folgender Formel berechnet<sup>84</sup>:

$$A = (d_m / 2)^2 \pi$$

Formel 3: Fläche  $A$  des Gefäßdurchmessers

Für eine exakte quantitative Auswertung ist die Darstellung des Winkels  $\alpha$  im Ultraschallbild zwischen Dopplerstrahl und Gefäß erforderlich.<sup>27</sup> Aus anatomischen Gründen ist es bei den meisten Gefäßen schwierig, die Längsachse des Gefäßes für die Winkelmessung ausreichend exakt darzustellen. Da bei einem falsch gemessenen Schallwinkel der Messfehler der Geschwindigkeit exponentiell mit der Vergrößerung des Schallwinkels zunimmt und der gemessene Gefäßdurchmesser  $d_m$  nicht konstant ist, wächst der Messfehler zum Quadrat. In der klinischen Routine beschränkt man sich aus diesem Grund auf die qualitative Signalanalyse.<sup>84</sup>

Die qualitative Signalanalyse ist eine die Signalform beschreibende und daher weitgehend winkelunabhängige Meßform. Bei unterschiedlichen Schallwinkeln bleiben die Verhältniszahlen ( $A/B=A_1/B_1=A_2/B_2$ ) gleich (Abbildung 6). Die wichtigsten Meßgrößen sind das systolische Maximum  $A$ , das enddiastolische Maximum  $B$  und die über einen Herzzyklus gemittelte Geschwindigkeit der maximalen Geschwindigkeiten  $V_{\text{meanmax}}$ .

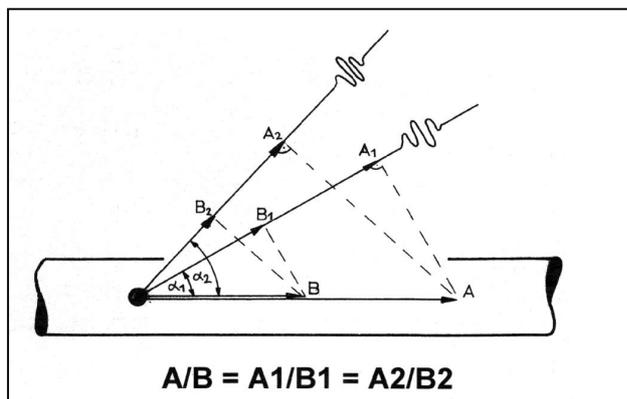


Abbildung 6: Darstellung verschiedener Schallwinkel. Das Verhältnis der Geschwindigkeiten ( $A/B=A_1/B_1=A_2/B_2$ ) bleibt gleich.<sup>84</sup>

In der qualitativen Analyse des Dopplersonogramms werden in der Geburtshilfe zur Berechnung Dopplerindizes herangezogen. Die gebräuchlichsten Indizes wie Resistance-Index (RI), A/B-Ratio und Pulsatility-Index (PI) werden wie folgt dargestellt:

### Resistance-Index

Der Resistance-Index (nach Pourcelot 1974), der in der Studie ermittelt wird, ist eine Verhältniszahl. Er beschreibt, um wieviel das enddiastolische Maximum (B) gegenüber dem systolischen Maximum (A) abnimmt:

$$RI = (A - B) / A$$

Formel 4: Resistance-Index

Da der diastolische Blutfluß zu einem großen Teil vom peripheren Gefäßwiderstand abhängt, ist der RI somit ein direktes Maß für den peripheren Gefäßwiderstand. Je höher der Gefäßwiderstand wird, desto kleiner wird das enddiastolische Maximum, um so größer wird der RI und umgekehrt.<sup>6</sup>

84

### Gerätetechnik

#### Farbdoppler

Bei dieser Form der Dopplersonographie, die auch in der Studie angewandt wurde, werden die von einem interessierenden Areal empfangenen Schiffrequenzen in Farbe umcodiert. Eine Erhöhung der Schiffrequenz (Blutströmung in Richtung auf den Schallkopf) erhält dabei konventionsgemäß die Farbe rot, eine erniedrigte Schiffrequenz (Blutströmung vom Schallkopf weg) die Farbe blau. Hohe Geschwindigkeiten werden bei der Farbkodierung durch hellere Farbtöne, langsamere Geschwindigkeiten durch dunklere Farbtöne angezeigt. Turbulenzen, bei denen eine eindeutige Flussrichtung nicht festzulegen ist, werden grün kodiert. Ein Nachteil ist, daß sich beim Auftreffen des Schallstrahls im 90°Winkel auf das Gefäß keine Schifffrequenz ergibt, so daß dieser Bereich farblos, also vermeintlich ohne Fluß dargestellt wird.<sup>86</sup> Das in der Studie verwendete Gerät ist ein



Maximale Blutflußgeschwindigkeiten von 80 bis 100 cm/s sind typisch für die Blutflußkurve der Aa. uterinae. Aufgrund dieser festgelegten Maximalgeschwindigkeit werden durch Positionsänderung des Schallkopfes fälschlicherweise erhaltene Blutflußkurven der Aa. arcuatae erkannt und ausgesondert.

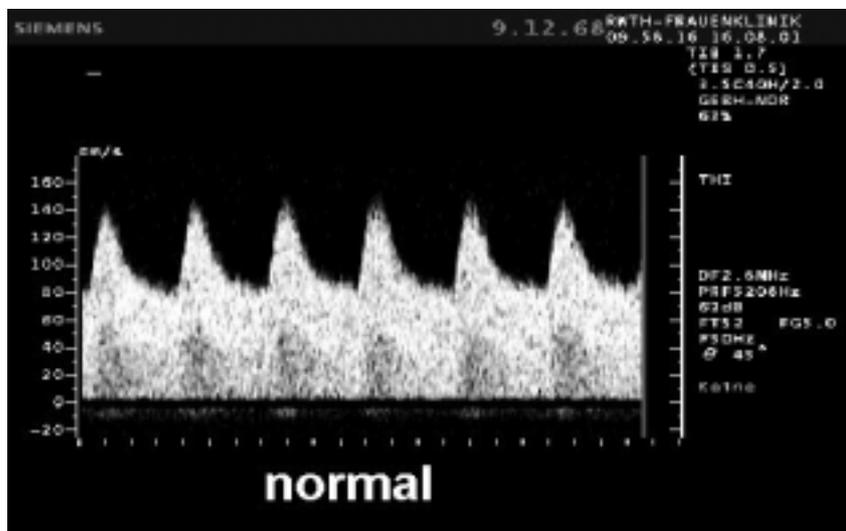


Abbildung 8: Beispiel einer normalen Blutflußkurve der A. uterina in der 19. bis 24.Schwangerschaftswoche

Zur quantitativen Analyse wird der Resistance-Index berechnet. Dieser wird im weiteren Untersuchungsablauf auf seine Wertigkeit als Vorhersagekriterium bezüglich möglicher Schwangerschaftsrisiken untersucht. Zusätzlich wird eine sogenannte frühdiastolische Einkerbung in der Hüllkurve der Aa. uterinae als prognostisches Kriterium überprüft.

Die frühdiastolische Einkerbung - auch Notch genannt - im Blutflußprofil des Dopplerbildes ist bis zu Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte (ca. 20. SSW p.m.) physiologisch, da die Spiralarterien noch nicht maximal erweitert sind und dadurch ein erhöhter Fließwiderstand im Gefäß besteht, der diese Einkerbung, den sogenannten Notch hervorruft.<sup>30</sup> Die hohe Differenz zwischen maximaler systolischer und maximaler diastolischer Frequenzverschiebung deutet auf diesen hohen peripheren Widerstand hin.

Ab der zweiten Schwangerschaftshälfte sind die Spiralarterien durch den gestationsbedingten Abbau elastischer Fasern maximal trichterförmig erweitert. Durch die Weitstellung des peripheren uterinen Gefäßbettes wird ein fast kontinuierlicher Blutstrom ermöglicht. Ein Notch ist aufgrund des verminderten Widerstandes zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar.<sup>30</sup>

Kommt es aufgrund einer fehlerhaften Trophoblastinvasion zu einer Störung dieser physiologischen Adaptationsvorgänge persistiert ein Notch im zweiten Trimenon und gilt als

Zeichen für eine Maladaptation des uteroplazentaren Blutflusses (siehe Abbildung 9). Auffällig ist die reduzierte Enddiastole im Vergleich zu einer normalen Blutflußkurve der A. uterina im gleichen Gestationsalter. Dieser Notch als praediktiver Wert wird zusätzlich in der vorliegenden Arbeit untersucht.

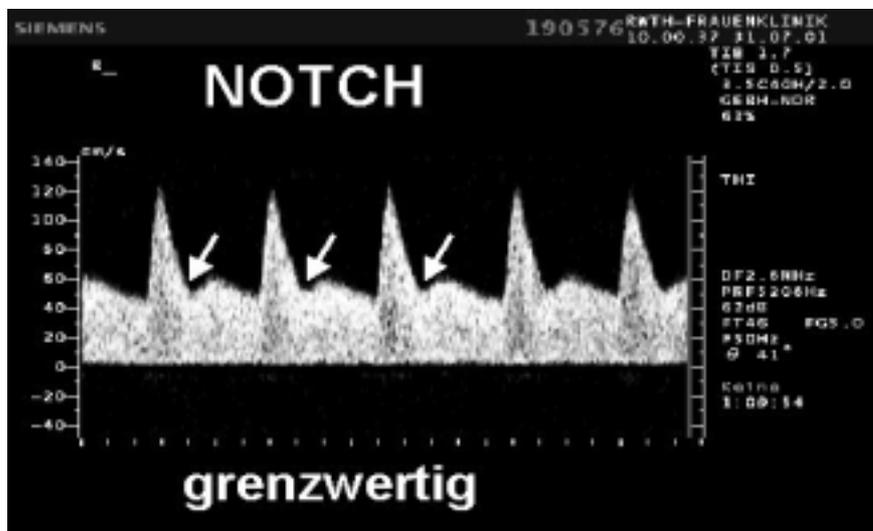


Abbildung 9: Beispiel eines Notchings in einer Hüllkurve der A. uterina

Bei allen auf diese Weise dopplersonographisch untersuchten Frauen werden der weitere Schwangerschaftsverlauf und der Geburtsausgang untersucht. Die Patientinnen werden nach den in Kapitel 2.1 beschriebenen Kriterien in Kollektive eingeteilt. Aus dem Normkollektiv berechnen sich die Perzentilentabellen der 19. bis 24. Schwangerschaftswoche für den Resistance-Index.

Für die RI-Werte werden mit der 70., der 80., der 90. mit und ohne Notch und der 95. Perzentile 6 verschiedene Cut-Off-Gruppen festgesetzt, die im Einzelnen schematisch aufgeführt werden. Zusätzlich wird ein bilateraler Notch ohne Berücksichtigung des RI's als singulärer Cut-Off-Wert ausgewertet. Um eine möglichst genaue Auswertung der Ergebnisse zu erreichen, wird neben dem RI der 90. Perzentile als Cut-Off-Kriterium noch die frühdiastolische Einkerbung, der Notch, im Dopplerprofil der 19.-24.SSW als pathologisch gewertet.<sup>30</sup> Dieser wird als weiteres Grenzwertkriterium bei einem beidseitigen RI > 90. Perzentile untersucht und fließt in die Auswertung ein.<sup>62, 3</sup> Der Resistance-Index wird als normal bewertet, wenn er unterhalb der jeweiligen Perzentile liegt. Im Hinblick auf diese Dopplerkriterien ist zu untersuchen, ob im weiteren Schwangerschaftsverlauf die Frauen ein Schwangerschaftsrisiko (SR) aufweisen.

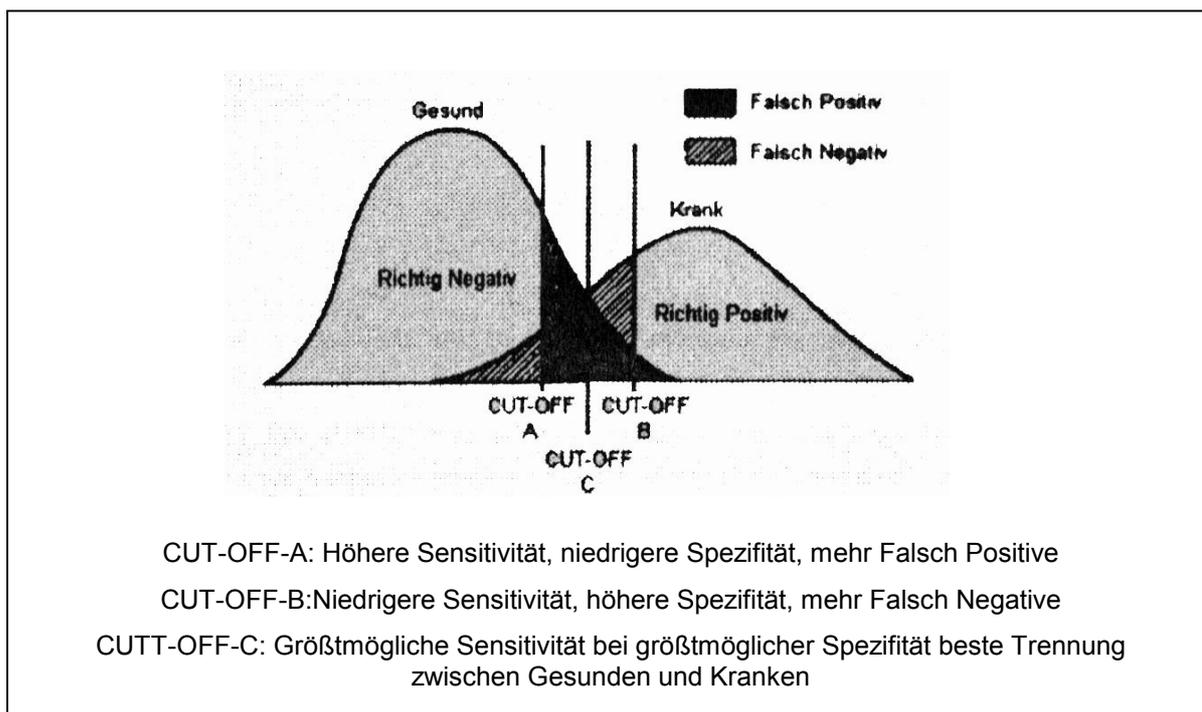
## 2.3 Statistische Methoden

### 2.3.1 Referenzbereiche und Cut-off-Werte

Gemäß Vetter<sup>94</sup> ist es erforderlich weitere diagnostische und prognostische Sicherheit durch geeignete Grenzwerte mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität zur Erkennung fetaler Gefährdung durch die Dopplersonographie zu erreichen.

Bei der hierzu notwendigen Erstellung von Referenzbereichen ist zu beachten, daß für einige Dopplerparameter wie die A/B-Ratio oder den Pulsatilitätsindex gezeigt werden konnte, daß sie nicht normalverteilt sind.<sup>88</sup> Es finden in der geburtshilflichen Dopplersonographie häufig Referenzbereiche Verwendung, die aus dem Mittelwert und der einfachen oder doppelten Standardabweichung einer Untersuchungsreihe hergeleitet wurden.<sup>49</sup> Mathematisch korrekter ist es, Referenzbereiche zu verwenden, die mittels eines verteilungsunabhängigen Verfahrens wie etwa der Perzentilbestimmung aus der Verteilung von Dopplerresultaten unkomplizierter Schwangerschaften ermittelt wurden.<sup>98, 33, 55</sup>

Bei der Verwendung von Perzentilentabellen werden in der geburtshilflichen Dopplersonographie häufig das 5./10. oder 90./95. Perzentil als Grenzwerte zum Normalen angenommen.<sup>90, 3, 62</sup> Dies setzt eine feststehende Anzahl falsch positiver Befunde voraus, da 5-10% der Messwerte des zugrundeliegenden Normkollektivs jenseits der angelegten Grenzen liegen. Desweiteren treten - entsprechend der Überschneidung der Verteilung pathologischer Dopplerbefunde mit dem Referenzbereich - falsch negative und falsch positive Befunde auf (Abbildung 10). Die willkürliche Festlegung auf das 90%-oder 80%-Konfidenzintervall führt je nach Ausmaß der Überschneidung nicht unbedingt zu einem optimalen Verhältnis von Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) zur Falsch-Negativ-Rate (1-Sensitivität).<sup>33, 55</sup> Ein Cut-off-Wert wie Wert C in Abbildung 10 sollte bestimmt werden.

Abbildung 10: Grenzwerte und ihr Einfluß auf Sensitivität und Spezifität<sup>97</sup>

Mit Hilfe der ermittelten Referenzkurve wurden Grenzwerte für die Blutflussgeschwindigkeiten (RI) festgelegt, wodurch definiert werden kann, ab welchem Wertebereich ein Resistance-Index als pathologisch anzusehen ist oder ob dieser noch im Normbereich liegt. Dieser Cut-Off-Wert sollte möglichst so gewählt sein, daß die Sensitivität und die Spezifität ihren größtmöglichen Wert annehmen; denn dort befindet sich die beste Trennung zwischen Gesunden und Kranken.<sup>97</sup> Wichtig ist, den Anteil Falsch-Positiver-Resultate (1-Spezifität) und den Anteil Falsch-Negativer-Resultate (1-Sensitivität) möglichst gering zu halten. Deshalb wurden für die Auswertung die 70. Perzentile mit beidseitigem RI > 0,58, die 80. Perzentile mit beidseitigem RI > 0,61 sowie die 90. Perzentile mit beidseitigem RI > 0,66 mit und ohne Notch und die 95. Perzentile mit einem RI-Wert von 0,71 uni- oder bilateral als Cut-Off-Kriterien der dopplersonographisch ermittelten Resistance-Indices ausgewählt, um diese Grenzwerte gegenüberzustellen und auf Sensitivität und Spezifität zu überprüfen.<sup>62. 90. 3</sup>

### 2.3.2 Erstellung von Perzentilentabellen und Vierfeldertafeln

Die Perzentilen der Referenzkurven von Patientinnen des Normkollektivs können als Schwellenwerte betrachtet werden. Die Verwendung eines Schwellenwertes, z.B. die 95. Perzentile, führt zu zwei möglichen Ergebnissen. Es besteht für die Testmethode die Möglichkeit positiv oder negativ auszufallen, je nachdem, ob ihr Ergebnis über oder unter dem entsprechenden Schwellenwert liegt.<sup>98</sup>

Für die Diagnose „hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft“ (HES) oder andere Schwangerschaftsrisiken wie „fetal distress“ oder „Plazentainsuffizienz“ gelten diese beiden Möglichkeiten ebenso, wie für die Dopplerparameter (RI), die entweder pathologisch oder normal ausfallen können. Dieser Sachverhalt wird am besten in einer Vierfeldertafel veranschaulicht (siehe Tabelle 6).

Diagn. Testmethode Schwanger- schaftsrisiko	Pathologisch (RI)	Normal (RI)	$\Sigma$
Befund positiv	a	b	a+b
Befund negativ	c	d	c+d
$\Sigma$	a+c	b+d	

Tabelle 6: Beispielhafte Darstellung einer Vierfeldertafel<sup>25</sup>, Diagnostische Testmethode: Ist der RI pathologisch? Schwangerschaftsrisiko: Ja (Befund positiv) oder Nein (Befund negativ)

Aus einer Vierfeldertafel lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

- Sensitivität  $a/(a+b)$
- Spezifität  $d/(c+d)$
- Prävalenz  $(a+b)/n$
- Treffsicherheit (ACC)  $(a+d)/n$
- Positiver Vorhersagewert  $a/(a+c)$
- Negativer Vorhersagewert  $d/(b+d)$

Die diagnostische Leistungsfähigkeit eines Testes ist durch die Sensitivität und Spezifität charakterisiert. Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit für „richtig positive“ Testergebnisse, also wirklich an einem Hochdruck erkrankte Schwangere oder eine richtig erkannte Plazentainsuffizienz oder ein fetal-distress-Syndrom. Die Spezifität dagegen ist die Wahrscheinlichkeit für „richtig negative“ Testergebnisse, also richtig gesunde Schwangere ohne Hochdruckerkrankung, ohne Plazentainsuffizienz oder fetal-distress-Syndrom.<sup>55, 98</sup>

Sensitivität = Erkennungswahrscheinlichkeit

$$= \frac{\text{Patientinnen mit richtig erkanntem Schwangerschaftsrisiko (a)}}{\text{Kranke (a+b)}}$$

Spezifität = Ausschlusswahrscheinlichkeit

$$= \frac{\text{Patientinnen mit richtig erkannter unauffälliger Schwangerschaft (d)}}{\text{Gesunde (c+d)}}$$

### **X<sup>2</sup> –Test**

Die Signifikanz der Assoziation zwischen der Dopplersonographie als diagnostische Testmethode und einer sich entwickelnden Schwangerschaftskomplikation wurde mit dem X<sup>2</sup>–Test untersucht. Mittels des X<sup>2</sup> –Testes wird geprüft, ob zwischen den Häufigkeitsverteilungen zweier unabhängiger Stichproben, in der vorliegenden Studie die Verteilung der Dopplerwerte in der Gruppe mit Schwangerschaftsrisiko und in der Gruppe ohne Schwangerschaftsrisiko, ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Anhand des X<sup>2</sup> –Testes wird also die Nullhypothese (Homogenitätshypothese) geprüft, die besagt, daß der Unterschied zwischen den Stichproben zufällig ist. Wird die Nullhypothese bestätigt, kann keine Assoziation zwischen Dopplerbefunden und einer sich entwickelnden Schwangerschaftskomplikation nachgewiesen werden. Wird dagegen die Nullhypothese abgelehnt, unterscheiden sich die Dopplermeßwerte der beiden Gruppen signifikant.

Die Berechnung von X<sup>2</sup> beruht auf Komponenten der Vierfeldertafel (siehe Tabelle 6):

$$X^2 = \frac{n (a \cdot d - b \cdot c)^2}{(a+c) \cdot (b+d) \cdot (a+b) \cdot (c+d)}$$

mit  $n=a+b+c+d$

Die Nullhypothese oder Homogenitätshypothese wird abgelehnt, sobald der berechnete X<sup>2</sup>-wert größer ist als der Tabellenwert von X<sup>2</sup><sub>1;α</sub>. Hierbei steht 1 für einseitigen Test und die Irrtumswahrscheinlichkeit α gibt an, auf welchem Niveau geprüft wird. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 wird beispielsweise auf dem 5%-Niveau geprüft.<sup>75</sup>

### **Odds-Ratio**

Die Identifizierung von pathologischen Durchblutungsparametern der Plazenta als Risikofaktoren für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ist Aufgabe dieser Studie. Bei einer Vierfeldertafel (Tabelle 6) mit schwangerschaftsbedingten

Hypertonie-Erkrankungen und pathologischen placentaren Durchblutungsparametern, jeweils vorhanden und nicht vorhanden (binäres Merkmal), kann man retrospektiv von einer hypertensiven Krankheit ausgehen und das relative Risiko bei einer pathologischen Durchblutung der Plazenta indirekt schätzen, indem man die **Odds Ratio =  $ad/bc$**  bildet.

Diese Odds Ratio, auch Chancen-Verhältnis („Kreuzprodukt“) genannt, ist eine gute Schätzung des relativen Risikos, wenn bei vergleichbaren Gruppen die Inzidenzraten niedrig sind, d.h. wenn die pathologischen Durchblutungshäufigkeiten  $a$  und  $c$  klein sind.<sup>75</sup> Ergebnisse dieser Berechnung sind aus Tabelle 12 dem Ergebnisteil zu entnehmen.

Ob die Exposition auf dem gewählten Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  statistisch signifikant ist, läßt sich anhand des  $X^2$ -Tests nach Pearson, Mantel und Haenszel sowie anhand des testbasierten approximierten Vertrauensbereiches für das Chancen-Verhältnis bestimmen. Je größer das relative Risiko ist, um so eher läßt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und der Krankheit postulieren.<sup>75</sup>

### Student-Test

Die Frage, ob der Mittelwert  $\mu_1$  einer konkreten Stichprobe nur zufällig oder statistisch signifikant von einem anderen Mittelwert  $\mu_2$  verschieden ist, heißt anschaulich:

Schließt der mit  $\mu_1$  berechnete Vertrauensbereich für  $\mu$  den vorgegebenen Mittelwert  $\mu_2$  ein oder nicht, d.h. ist also die absolute Differenz  $|\mu_1 - \mu_2|$  kleiner oder größer als die halbe Vertrauensbereichspanne  $ts / \sqrt{n}$  ?

Eine Stichprobe habe den Umfang  $n$  und die Standardabweichung  $s$ ; dann ist der Unterschied ihres Mittelwertes  $\mu_1$  vom anderen Mittelwert  $\mu_2$  mit dem Umfang  $m$  auf dem  $100\alpha\%$ -Niveau statistisch signifikant, wenn

$$(|\mu_1 - \mu_0| / s) \cdot \sqrt{(n \cdot m / (n+m))} > t_{n+m-2; 1-\alpha/2}$$

wobei der Wert  $t$  für den Freiheitsgrad  $n+m - 2$  und die geforderte Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  der  $t$ -Tabelle entnommen wird.<sup>75</sup>

Die Grenze, bei der und oberhalb der ein Unterschied auf dem  $100\alpha\%$ -Niveau statistisch signifikant ( $H_1$ ) und unterhalb der ein Unterschied zufällig ist (Nullhypothese;  $H_0$ ), liegt somit für diesen sogenannten Einstichproben-t-Test bei

$$(|\mu_1 - \mu_0| / s) \cdot \sqrt{(n \cdot m / (n+m))} = T$$

Die Nullhypothese  $H_0$  wird abgelehnt<sup>25</sup>, sobald der berechnete t-Wert  $T$  größer ist als der Tabellenwert  $t_{n+m-2; 1-\alpha/2}$ .

### 2.3.3 ROC- und EROC-Kurven

Ein über die Möglichkeiten statistischer Verteilungsmerkmale (z.B. doppelte Standardabweichung oder 90. und 95. Perzentile) hinausgehendes Verfahren zur Festlegung von Grenzwerten zwischen pathologischen und physiologischen Wertebereichen ist die Bestimmung von ROC-Kurven (Receiver-operating-characteristic-Kurven).<sup>35, 87</sup> Hierbei werden die verschiedenen Dopplerkriterien (Notch oder die jeweilige Perzentile) nach ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich eines Risikomerkmals für jeden möglichen Grenzwert ausgewertet und in Form eines Diagramms graphisch dargestellt.<sup>72, 33</sup>

Auf der Ordinate des Diagramms wird die Sensitivität, auf der Abszisse die Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) jedes möglichen Grenzwertes des untersuchten Kriteriums aufgetragen. Die so entstandenen Punkte werden nun mit Linien verbunden und ergeben die typische ROC-Kurve, aus der sich die Leistungsfähigkeit des untersuchten Dopplerparameters anhand der Fläche unter der ROC-Kurve unabhängig von einem bestimmten Grenzwert abschätzen läßt. Außerdem kann je nach erwünschtem Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität ein Grenzwert festgesetzt werden.<sup>35</sup> In der Onkologie beispielsweise würde man auf eine hohe Sensitivität bezüglich der Erkennung von Krebserkrankungen mehr Wert legen und hierbei eine ungünstigere Falsch-Positiv-Rate tolerieren, da die Priorität auf die Erkennung der Erkrankung gesetzt werden muß, weil dies für Therapie und Prognose entscheidend ist. In der vorliegenden Studie hingegen wird der optimale Cut-Off-Wert mit der geringsten Falsch-Positiv-Rate bei möglichst genauer Sensitivität gesucht.

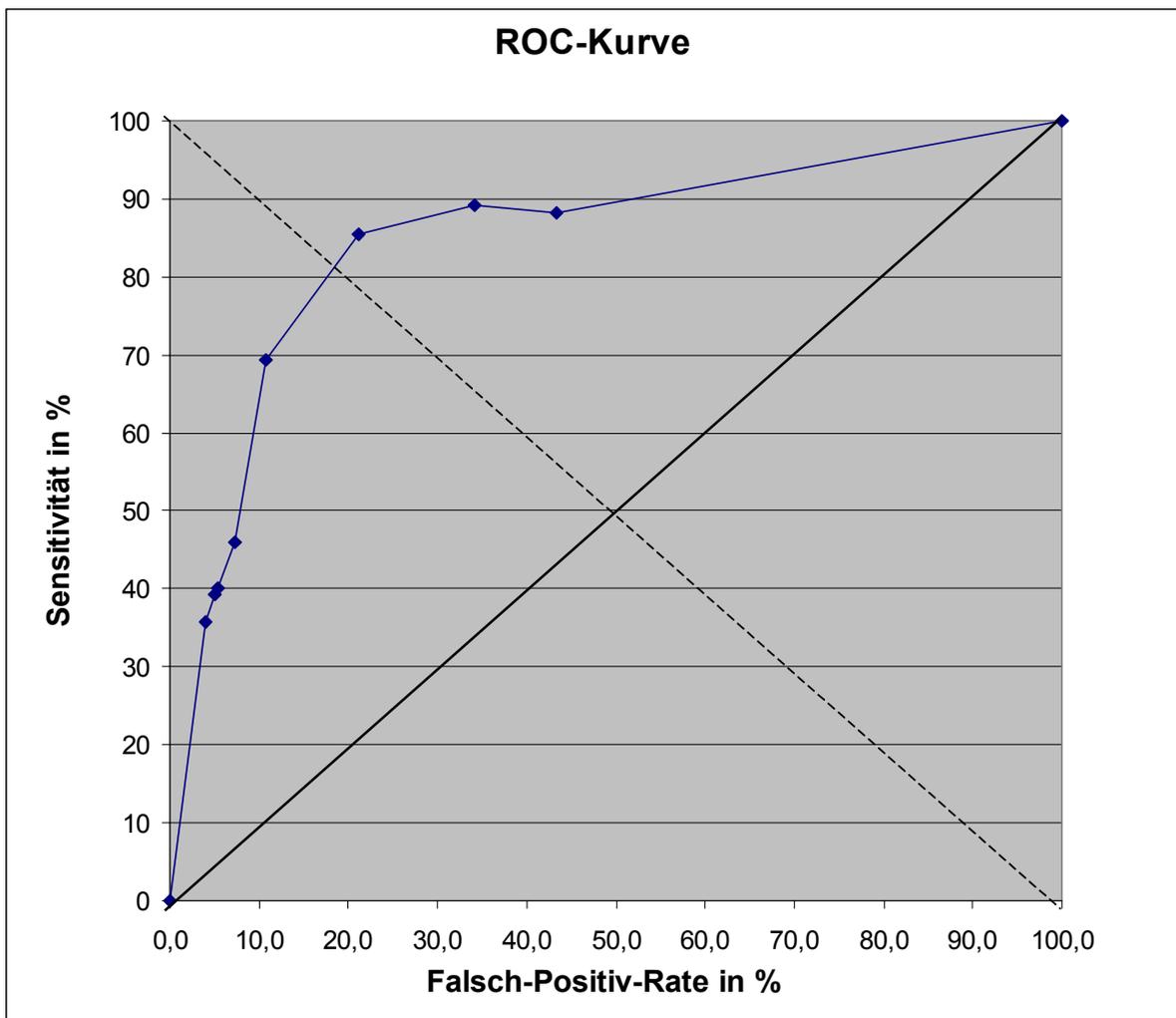


Abbildung 11: Beispiel einer ROC-Kurve

In der Schwangerschaft gibt es noch andere Methoden wie CTG, die eine Vorhersage zulassen, so dass man von einer besseren Spezifität profitieren würde. Dies wäre in der Onkologie oder Diabetologie nicht möglich.

Die ROC-Kurve stellt den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität dar. Wäre es nun möglich, eine unendliche Zahl von Grenzwerten zu untersuchen, würde bei einer diagnostischen Entscheidung (pathologisch oder physiologisch) die Fläche unter der resultierenden kontinuierlichen ROC-Kurve der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose bei Verwendung des untersuchten Parameters entsprechen.<sup>24</sup>

Eine gute Möglichkeit zur Angleichung der aus Sensitivität und Spezifität berechneten ROC-Punkte an diese ideale ROC-Kurve bietet nun das von England 1988 vorgestellte exponentielle ROC-Kurven-Modell (EROK-Kurven), das neben einer bestmöglichen Annäherung an Kurvenverlauf und Flächenbestimmung ermöglicht, mittels Differentialrechnung einen den Anforderungen des Untersuchers entsprechenden

bestmöglichen Grenzwert zu berechnen. Basis der Beschreibung aller EROC-Kurven ist die folgende Gleichung:

$$TP = R \cdot FP^{1/E} + (1-R) \cdot \{1 - (1-FP)^E\}$$

Formel 7: Grundgleichung aller EROC-Kurven<sup>24</sup>

Hierbei entspricht TP (True Positive) der Sensitivität und FP=1-Spezifität (False Positive). Der Parameter E als kurvenspezifische Konstante bestimmt die Höhe der EROC-Kurve entlang der negativen Diagrammdiagonalen TP=1-FP (für E=1 entspricht die EROC-Kurve der Diagrammdiagonalen TP=FP, mit anwachsendem E hebt sich die EROC-Kurve über die Diagrammdiagonale) und der Parameter R bestimmt die Lage des Scheitelpunktes in Bezug auf die negative Diagonale (für R=0 weit rechts der negativen Diagonalen, für R=1 weit links der negativen Diagonalen).

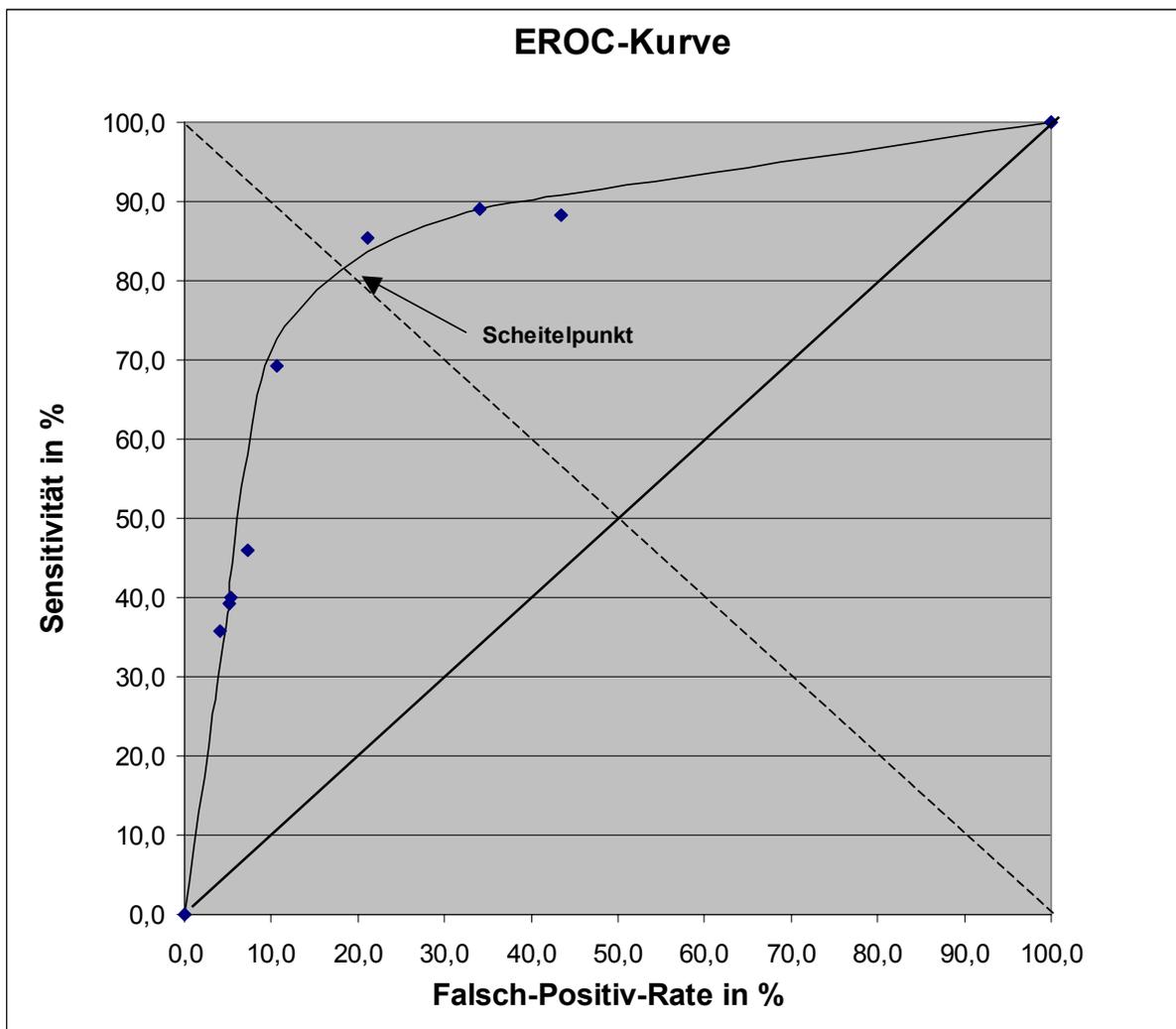


Abbildung 12: Beispiel einer EROC-Kurve

Der Scheitelpunkt dieser Kurve entspricht dem Punkt, an dem die Steigung der Kurve gleich eins ist.<sup>24</sup> Die Fläche A unter der EROC-Kurve, die, wie schon erwähnt, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose bei Verwendung des untersuchten Parameters erlaubt, wird durch das Integral über der Falsch-Positiv-Rate von 0 bis 1 nach folgender Formel bestimmt:

$$A = \int \{R \cdot FP^{1/E} + (1-R) \cdot [1 - (1-FP)^E]\}$$

Formel 8: Fläche unter der ROC-Kurve<sup>24</sup>

Zur Ermittlung des optimalen Arbeitspunktes kann man folgendermaßen vorgehen: Ist es wichtiger sensitiv als spezifisch zu arbeiten, so kann die Bedeutung einer hohen Sensitivität viermal höher eingeschätzt werden als die Bedeutung der Falsch-Positiv-Rate. Der optimale Arbeitspunkt entspricht in dem Fall dem Punkt der EROC-Kurve, an dem die Steigung der Kurve 0,25 beträgt. Mißt man der Sensitivität die gleiche Bedeutung wie der Spezifität zu, so entspricht der optimale Arbeitspunkt dem Punkt, der auf der EROC-Kurve mit der Steigung 1 liegt. Der damit ermittelte Punkt auf der EROC-Kurve entspricht dem erwünschten optimalen Arbeitspunkt. Dieser optimale Grenzwert wird auf der ROC-Kurve durch den ROC-Punkt wiedergegeben, der den kürzesten Abstand zu diesem Arbeitspunkt aufweist.<sup>24</sup>

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der Patientinnenkollektive

Parameter des Normkollektivs	Median	Mittelwert $\pm$ SD	Wertebereich
Patientinnenalter (in Jahren)	30	29,9 $\pm$ 5,1	14-43
Gestationsalter bei der Geburt (SSW)	40	39,6 $\pm$ 1,7	34-42
Geburtsgewicht (g)	3350	3363,4 $\pm$ 503,3	2000-5150
Parität (Erstgebärende n= 285 Mehrfachgebärende n= 251)	0	0,7 $\pm$ 1,1	0-9
RI (re)	0,54	0,54 $\pm$ 0,1	0,32-0,86
RI (li)	0,55	0,55 $\pm$ 0,1	0,27-0,92

Tabelle 7: Parameter der Patientinnen (n=536) im Normkollektiv

Das Normkollektiv diente als Grundlage zur Erstellung der Perzentilentabellen von Dopplerwerten der Aa. uterinae in unauffälligen Schwangerschaften.

Die jüngste Patientin war 14 Jahre, die älteste 43 Jahre alt. Der Median des Patientinnenalters lag in diesem Kollektiv bei 30 Jahren. Entbunden wurden die Patientinnen im Median in der 40. Schwangerschaftswoche. Die früheste Entbindung erfolgte in der 34. Woche und die späteste in der 42. Woche. Das leichteste Kind wog 2000g und das schwerste Kind 5150g. Der Median für das Geburtsgewicht der Kinder betrug 3350g und die Parität 0. Der Mittelwert des rechten Resistance-Indexes belief sich auf 0,54 und der des linken auf 0,55.

Parameter des Risikokollektivs	Median	Mittelwert ± SD	Wertebereich
Patientinnenalter (in Jahren)	31	30,8 ± 4,6	18-44
Gestationsalter bei der Geburt (SSW)	38	36,8 ± 4,5	23-42
Geburtsgewicht (g)	2780	2687,7 ± 1001,1	310-5150
Parität (Erstgebärende n= 37 Mehrfachgebärende n= 29)	0	0,5 ± 0,8	0-3
RI (re)	0,65	0,63 ± 0,2	0,24-0,89
RI (li)	0,63	0,63 ± 0,1	0,29-0,92

Tabelle 8:Parameter der Patientinnen (n=66) im Risikokollektiv

66 von 645 Patientinnen des Gesamtkollektives gehörten dem Risikokollektiv an. Die jüngste Patientin war 18 Jahre, die älteste 44 Jahre alt. Der Median des Patientinnenalters lag im Risikokollektiv bei 31 Jahren. Entbunden wurden die Patientinnen im Median in der 38. Schwangerschaftswoche. Die früheste Entbindung erfolgte in der 23. Woche und die späteste in der 42. Woche. Der Wertebereich der Geburtsgewichte erstreckte sich von 310g bis 5150g. Der Median für das Geburtsgewicht der Kinder betrug 2780g und die Parität 0. Der Mittelwert des rechten Resistance-Indexes belief sich auf 0,65 und der des linken auf 0,63.

Parameter	Normkollektiv Mittelwert ± SD	95%- Konfidenz- intervall	Risikokollektiv Mittelwert ± SD	95%- Konfidenz- intervall	P
Pat.alter (J)	29,9 ± 5,1	[29,5;30,3]	30,8 ± 4,6	[30;32]	n.s.
SSW bei Geb.	39,6 ± 1,7	[39,5;39,7]	36,8 ± 4,5	[36;38]	p<0,001
Parität	0,7 ± 1,1	[0,6;0,8]	0,5 ± 0,8	[0,3;0,7]	n.s.
Geburtsgewicht / g	3363,4 ± 503,3	[3320,7; 3406,1]	2687,7 ± 1001,1	[2441; 2934]	p<0,001
RI (re)	0,54 ± 0,1	[0,53; 0,55]	0,63 ± 0,2	[0,58; 0,68]	p<0,05
RI (li)	0,55 ± 0,1	[0,54; 0,56]	0,63 ± 0,1	[0,61; 0,65]	p<0,05

Tabelle 9:Statistischer Vergleich der Parameter von Norm- und Risikokollektiv mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (zweiseitiger Student-Test für unverbundene Stichproben)<sup>75</sup>

Der Vergleich der statistischen Parameter des Risikokollektives mit denen des Normkollektives mit Hilfe des zweiseitigen Student-t-Testes für unverbundene Stichproben erbrachte signifikante (p<0,05) und hochsignifikante (p<0,001) Unterschiede bezüglich aller

erfaßten Parameter außer Patientinnenalter und Parität. Lediglich für das Patientinnenalter zum Zeitpunkt der Doppleruntersuchung sowie für ihre Parität ergaben sich zwischen Norm- und Risikokollektiv keine signifikanten Unterschiede. (Tabelle 9)

### 3.2 Verteilung der Dopplerergebnisse

Für die dem Normkollektiv zugehörigen dopplersonographisch ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten und den hieraus berechneten Resistance-Indices (RI-Werte) der beiden Aa. uterinae wurde eine Perzentilentabelle für die 19.-24. Schwangerschaftswoche erstellt. Hierzu wurden gesondert für jede Schwangerschaftswoche, die 10., 25., 50., 70., 80., 90., 95., und die 97. Perzentile für die Resistance-Werte berechnet. Hierbei wurden die RI-Werte der A. uterina der rechten und linken Seite jeweils in die Auswertung miteinbezogen.

<b>Perzentilen SSW</b>	<b>10.</b>	<b>25.</b>	<b>50.</b>	<b>70.</b>	<b>80.</b>	<b>90.</b>	<b>95.</b>	<b>97.</b>	<b>n</b>
<b>19</b>	0,43	0,50	0,55	0,59	0,61	0,64	0,67	0,77	102
<b>20</b>	0,46	0,50	0,57	0,61	0,65	0,68	0,74	0,78	220
<b>21</b>	0,43	0,48	0,55	0,59	0,62	0,67	0,70	0,76	276
<b>22</b>	0,42	0,47	0,53	0,58	0,62	0,67	0,73	0,78	224
<b>23</b>	0,42	0,47	0,53	0,57	0,60	0,66	0,69	0,73	154
<b>24</b>	0,40	0,45	0,53	0,56	0,58	0,66	0,72	0,78	80
<b>Mittelwert</b>	0,43	0,49	0,54	0,58	0,61	0,66	0,71	0,76	176

Tabelle 10: Referenzwerte (Perzentilen) für die Dopplerindices (RI) von der 19. bis 24. SSW

Die RI-Werte wurden nach der Schwangerschaftswoche geordnet, so daß sich für jede Schwangerschaftswoche, von der 19. bis zur 24., im Mittel ein Kollektiv von 176 RI-Werten zusammenstellen ließ. Pro Woche wurden dann die Perzentilen von der 10. bis zur 97. bestimmt und in Tabelle 10 eingetragen.

Aus dieser Perzentilentabelle wurden die RI-Werte in der jeweiligen Perzentilenkurve bezogen auf jede Schwangerschaftswoche (19.-24.) graphisch dargestellt, wobei die Schwangerschaftswochen (SSW) auf der Abszisse und die Resistance-Werte (RI) auf der Ordinate aufgetragen wurden.

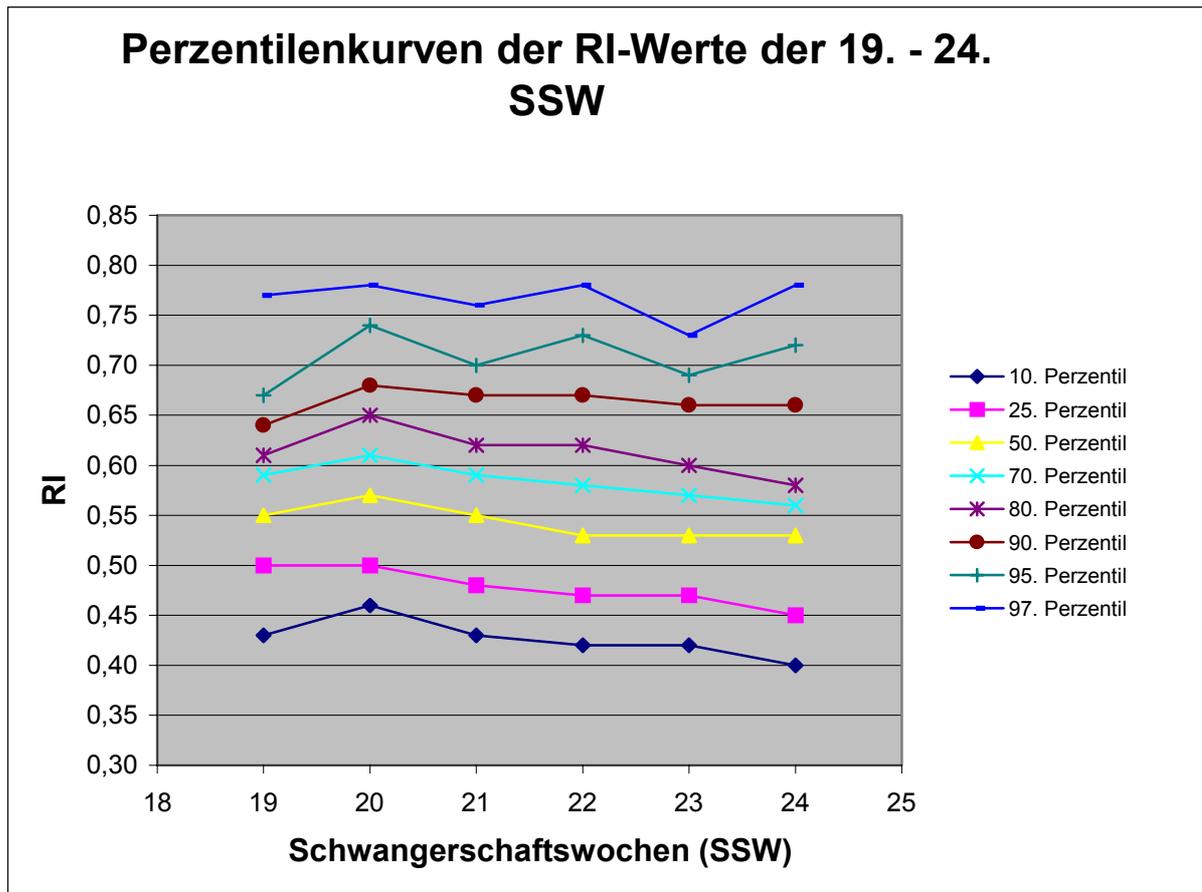


Abbildung 13: Perzentilenkurven der RI-Werte der 19. – 24. Schwangerschaftswoche (SSW)

Aus den jeweiligen Perzentilen (10.-97.) wurde ein Mittelwert für jede Perzentile über alle 6 zusammengefaßten Schwangerschaftswochen ermittelt, so daß sich eine Referenzkurve für diesen Zeitraum von 19.-24.Schwangerschaftswoche darstellen ließ.

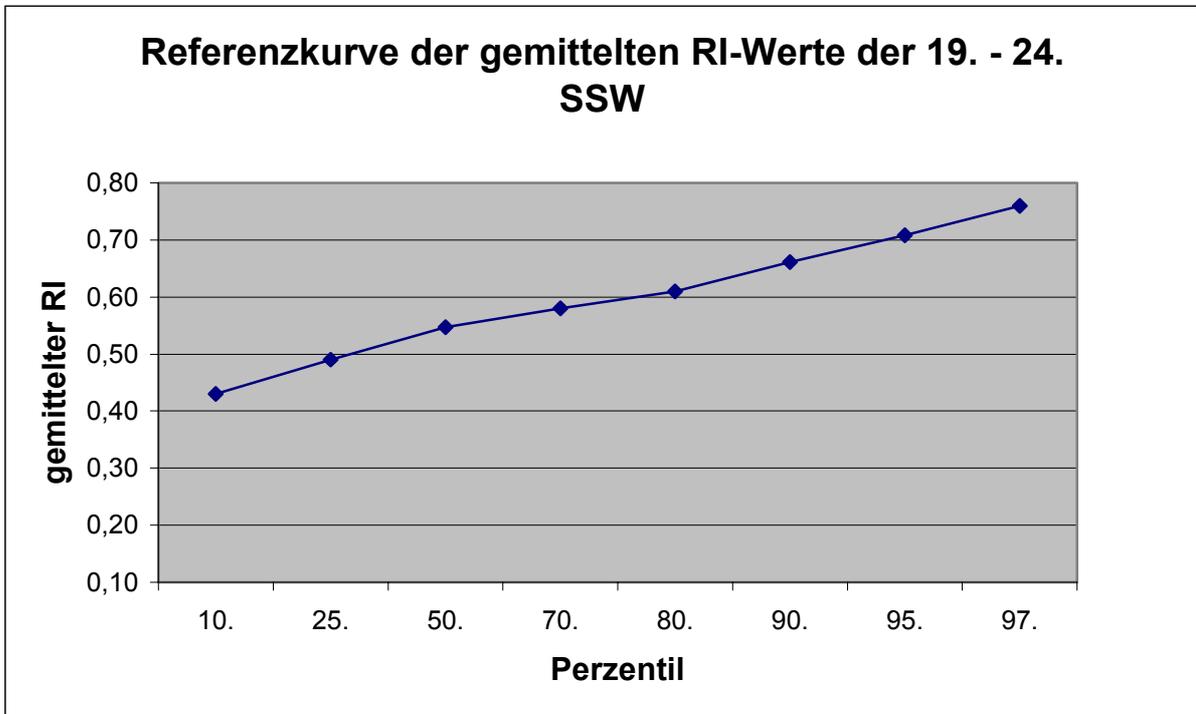


Abbildung 14: Referenzkurve der gemittelten RI-Werte der 19. – 24. SSW

### 3.3 Vergleich der verschiedenen Cut-Off-Werte

Verschiedene Perzentilen wurden ausgewählt, um diese auf ihre Eignung als Cut-Off-Werte zu untersuchen. Insgesamt wurden sechs Vierfeldertafeln mit verschiedenen Cut-Off-Werten für den Resistance-Index ausgewertet. So wurden die 70. Perzentile, die 80. Perzentile, die 90. Perzentile und die 95. Perzentile für RI sowie das Vorliegen eines Notches in der Hüllkurve der Dopplerfrequenzverschiebung als Cut-Off-Kriterium überprüft. Als Grenzwertdefinition der 70., 80. und 90. Perzentile mußte der entsprechende RI-Wert auf beiden Seiten der Aa. uterinae größer als die entsprechende Perzentile sein, um als pathologisch eingestuft zu werden. Mit diesen Kriterien - 70., 80. und 90. Perzentile - wurden die ersten drei Vierfeldertafeln berechnet (siehe Tabelle 16 bis Tabelle 20). Als vierter Cut-Off-Wert wurde die 90. Perzentile für einen beidseitigen RI definiert. Zusätzlich wurde das Vorhandensein eines uni- oder bilateralen Notches überprüft (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22). In der fünften Auswertungsreihe wurde ein Grenzwert des RI über der 95. Perzentile gewählt, der schon bei nur unilateralem Überschreiten als pathologisch gewertet wurde (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Abschließend wurde in der sechsten Vierfeldertafel die Untersuchung eines bilateralen Notches ohne Berücksichtigung des jeweiligen Resistance-Indexes auf seine Wertigkeit bezüglich einer Vorhersagekraft überprüft (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26).

Weiterhin wurde die Vorhersagekraft der jeweiligen Parameter bezogen auf ein mögliches Schwangerschaftsrisiko (SR) wie intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie untersucht (siehe Tabelle 27 bis Tabelle 32).

Das beste Ergebnis bezüglich Sensitivität zur Vorhersage eines Schwangerschaftsrisikos wurde mit dem Cut-Off-Wert der 70. Perzentile erzielt und lag bei 47%. Die entsprechende Falsch-Positiv-Rate war mit 15% im Vergleich zu den anderen Werten (siehe Tabelle 14) relativ hoch. Das zweitbeste Ergebnis wurde mit der 95. Perzentile entsprechend einem unilateralen  $RI \geq 0,71$  (siehe Tabelle 24) mit 45% Sensitivität und 10% Falsch-Positiv-Rate erreicht. Nicht viel schlechter war die Sensitivität mit 44% bei der 80. Perzentile, aber die Falsch-Positiv-Rate von nur 8% war hier noch besser (siehe Tabelle 18). Als wenig aussagekräftig erwies sich die 90. Perzentile in Kombination mit einem Notch. Die Sensitivität lag hier lediglich bei 29%. Allerdings hervorzuheben war die gute Falsch-Positiv-Rate von 1%, die bisher das beste Ergebnis für diesen Meßwert bei allen Auswertungen darstellt (siehe Tabelle 22). Die 90. Perzentile ohne Berücksichtigung eines Notches erwies sich mit einer Sensitivität von 32% als ebenfalls wenig geeigneter Grenzwert, obwohl auch hier die Falsch-Positiv-Rate mit 2% vergleichsweise niedrig ausfiel (siehe Tabelle 20). Ein

bilateraler Notch ohne Bewertung des RI mit einer Sensitivität von 39% und einer Falsch-Positiv-Rate von 5% stellte sich im Vergleich hierzu als besserer Parameter heraus (siehe Tabelle 26).

Der optimale Cut-Off-Wert per definitionem als der Wert, mit der größtmöglichen Sensitivität und einer gleichzeitig möglichst geringen Falsch-Positiv-Rate als beste Trennung zwischen Gesunden und Kranken (siehe Abbildung 10) lag bei der 80. Perzentile mit einem bilateralen  $RI > 0,61$  (80. Perzentile).

Bei der Untersuchung des positiven Vorhersagewertes ergab sich für diese 80. Perzentile ein vergleichsweise hoher Wert von 41%. Lediglich die 90. Perzentile mit oder ohne Notch ergab höhere positive Vorhersagewerte von 70% bis 76% bei einer jedoch vergleichsweise geringen Sensitivität von 29% oder 32% (siehe Tabelle 13). Das Kriterium bilateraler Notch zeigte nur eine geringe Verbesserung der positiven Vorhersage auf 48%. Die Auswertung aller weiteren Parameter führte zu unspezifischeren Ergebnissen bezüglich des positiven Vorhersagewertes. Entsprechend ergab die 70. Perzentile mit der besten Sensitivität (47%) nur eine positive Vorhersage von 28%. Ähnliches galt für die 95. Perzentile mit einer positiven Vorhersage von 35% (siehe Tabelle 13).

Vertiefend wurden die Kollektive auf drei mögliche Schwangerschaftsrisiken wie intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) (5%), Frühgeburt ( $< 34$  SSW) (2%) und Hochdruckerkrankungen wie Präeklampsie und SIH (7%) untersucht. Basierend auf dem optimalen Cut-Off-Wert der 80. Perzentile wurden für jedes Schwangerschaftsrisiko die Sensitivität, die Spezifität, der positive Vorhersagewert sowie das relative Risiko bestimmt.

Für die intrauterine Wachstumsretardierung ergab sich eine Sensitivität von 76% sowie eine Falsch-Positiv-Rate von 8%. Bei diesem Schwangerschaftsrisiko war der beste positive Vorhersagewert 34%. Das beste Ergebnis für das relative Risiko war 37,0-fach erhöht (siehe Tabelle 11). Die Frühgeburtlichkeit ließ sich mit einer Sensitivität von 70% und einer Falsch-Positiv-Rate von 8% vorhersagen. Der positive Vorhersagewert lag bei 14% mit einem 27-fach erhöhten, relativen Risiko (siehe Tabelle 11). Für die hypertensive Schwangerschaftserkrankung ergab sich eine Sensitivität von 39% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 8%. Der positive Vorhersagewert war mit 28% aussagekräftig. Das relative Risiko war um das 7,5-fache erhöht (siehe Tabelle 11).

Ergebnisse SS-Kompl.	Sens(%)	Spez(%)	PPV(%)	OR	KI
a) IUGR / RI > 0,61	76	92	34	37,0	(19,7– 69,4)
b) Frühgeburt / RI > 0,61	70	92	14	27,4	(10,6 - 71,1)
c) SIH / RI > 0,61	39	92	28	7,5	(4,0 – 13,9)

Tabelle 11: Ergebnisse der Einzelauswertung für jedes der drei Schwangerschaftsrisiken: IUGR, Frühgeburt und Hochdruckerkrankungen (siehe Definition) mit dem optimalen Cut-Off-Wert der 80. Perzentile

### Odds-Ratio

In folgender Tabelle werden die berechneten relativen Risiken einer Schwangerschaftsgefährdung bei den verschiedenen Cut-Off-Kriterien aufgelistet:

Ergebnisse Cut-Off-Krit.	Odds-Ratio (= ad / bc)	95% - Konfidenz- intervall	Signifikanz - niveau p = 0,05
RI > 70. Perz. bilat.	5,05	[3,1;8,3]	0,05
RI > 80. Perz. bilat.	9,22	[5,6;15,3]	0,05
RI > 90. Perz. bilat.	27,33	[14,8;50,4]	0,05
RI > 90. Perz. + Notch	35,71	[18,5;69,1]	0,05
RI > 95. Perz. uni-/bilat.	7,14	[4,3;11,8]	0,05
Notch bilateral	11,8	[7,0;20,0]	0,05

Tabelle 12: Risikoabschätzung zur Entwicklung eines Schwangerschaftsrisikos bei gegebenen Cut-Off-Kriterien

Aus der Tabelle 12 lässt sich nun die jeweilige Odds Ratio ablesen, die das relative Risiko für jeden untersuchten Cut-Off-Wert wiedergibt. Bei einem gemessenen RI-Wert in der 19.-24. SSW, der über der 70. Perzentile (>0,58) lag, hatte die betreffende Frau ein 5-fach erhöhtes Risiko im Verlauf der Gravidität ein Schwangerschaftsrisiko zu bekommen. Interessante Werte lieferten die gemessenen RI-Werte, die über der 90. Perzentile lagen; hier war das Risiko direkt um das 27- fache erhöht. Bei zusätzlicher Auswertung qualitativer

Blutflussparameter wie Notch uni - und/oder bilateral bei einem quantitativen Cut-Off-Wert für RI größer 90. Perzentile ( $>0,66$ ) wurde sogar ein 35-fach erhöhtes Risiko berechnet. Auffälligerweise sank das relative Risiko bei Cut-Off-Werten  $> 95.$  Perzentile (7-fach) und bilateralem Notch als alleiniges Cut-Off-Kriterium (12-fach) deutlich ab. Die jeweiligen Werte für das relative Risiko waren auf einem Niveau von  $p=0,05$  statistisch signifikant.

Einen Überblick über die jeweiligen Sensitivitäten, Spezifitäten und die dazu berechnete Odds Ratio gibt Tabelle 13. Hier werden zusammenfassend alle Ergebnisse bezüglich des jeweiligen Cut-Off-Kriteriums aufgelistet. Die positiven Vorhersagewerte der jeweiligen Berechnung werden ebenfalls aufgeführt.

<b>Ergebnisse Cut-Off-Krit.</b>	<b>Sens(%)</b>	<b>Spez(%)</b>	<b>PPV(%)</b>	<b>OR</b>	<b>KI</b>
<b>a) RI &gt; 0,58 (70. Perz.)bilat</b>	<b>47</b>	<b>85</b>	<b>28</b>	<b>5,1</b>	<b>(3,1 - 8,3)</b>
<b>b) RI &gt; 0,61 (80. Perz.)bilat</b>	<b>44</b>	<b>92</b>	<b>41</b>	<b>9,2</b>	<b>(5,6 - 15,3)</b>
<b>c) RI &gt; 0,66 (90. Perz.)bilat</b>	<b>32</b>	<b>98</b>	<b>70</b>	<b>27,3</b>	<b>(14,8 - 50,4)</b>
<b>d) RI &gt; 0,66 + Notch</b>	<b>29</b>	<b>99</b>	<b>76</b>	<b>35,7</b>	<b>(18,5 - 69,1)</b>
<b>e) RI &gt; 0,71 (95. Perz.)</b>	<b>45</b>	<b>90</b>	<b>35</b>	<b>7,1</b>	<b>(4,3 - 11,8)</b>
<b>f) Notch bilateral</b>	<b>39</b>	<b>95</b>	<b>48</b>	<b>11,8</b>	<b>(7,0 – 20,0)</b>

Tabelle 13: Ergebnisse der statistischen Auswertung: Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), positiver Vorhersagewert (PPV), Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (KI) der Odds Ratio

### 3.4 Optimierung der Cut-Off-Werte

Zur Erstellung der ROC-Kurve werden die jeweiligen Sensitivitäten und Falsch-Positiv-Raten der einzelnen Gruppen von Abschnitt 3.3 abgebildet. Die Erkennungswahrscheinlichkeit ist gleich der Sensitivität und die Ausschlusswahrscheinlichkeit wird durch die Spezifität wiedergegeben. Die Falsch-Positiv-Rate (FPR), die den Anteil der durch die Dopplersonographie fälschlicherweise als krank angenommenen Schwangeren darstellt, berechnet sich aus  $1 - \text{Spezifität}$ . Die Werte werden üblicherweise in Prozent angegeben.

<b>Ergebnisse</b> <b>Cut-Off-Krit.</b>	<b>Sensitivität</b> <b>(%)</b>	<b>Falsch-</b> <b>positiv-Rate</b> <b>(%)</b>	<b>P</b>
<b>I.) RI &gt; 0,58 (&gt;70. Perz.)</b>	47	15	0,001
<b>II.) RI &gt;0,71 (&gt;95. Perz.)</b>	45	10	0,05
<b>III.) RI &gt; 0,61 (&gt; 80. Perz.)</b>	44	8	0,05
<b>IV.) Notch bilateral</b>	39	5	0,001
<b>V.) RI &gt; 0,66 (&gt; 90. Perz.)</b>	32	2	0,001
<b>VI.) RI &gt; 0,66 + Notch</b>	29	1	0,001

Tabelle 14: Vergleich von Sensitivität und entsprechender Falsch-Positiv-Rate mit  $\chi^2$ -Test<sup>75</sup>

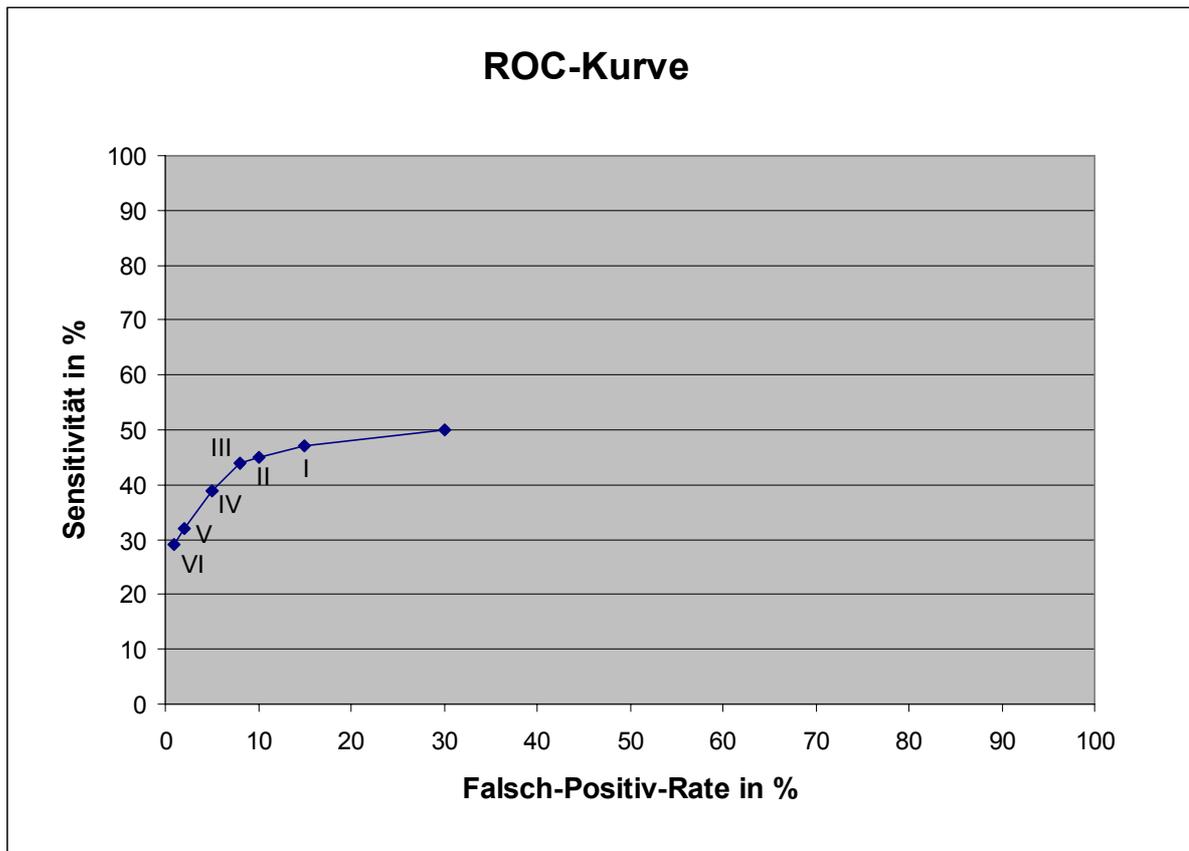


Abbildung 15: ROC-Kurve für alle Cut-Off-Werte; Zusammenhang zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate

Wie sich aus der ROC-Kurve (siehe Abbildung 15) in der vorliegenden Studie ersehen lässt, entspricht der Scheitelpunkt der 80. Perzentile aller untersuchten RI-Werte. Das heißt, der optimale Cut-Off-Wert für diese Studie ergibt einen RI-Wert von 0,61 (80. Perzentile).<sup>24</sup>

## 4 Diskussion

Physiologischerweise kommt es aufgrund der Invasion des uterinen Strombettes durch Trophoblastgewebe zu einem zunehmenden Verlust von muskulären Anteilen in der Gefäßwand der Spiralarterien.<sup>22, 15, 19, 63, 46</sup> Aufgrund dessen läßt sich dopplersonographisch im Bereich der Aa. uterinae ein niedriger Strömungswiderstand und ein hoher diastolischer Fluß nachweisen.<sup>80</sup> Dagegen zeigen sich bei Vorliegen einer Plazentainsuffizienz - vermutlich infolge mangelhafter Trophoblastinvasion bei der Plazentation - dopplersonographisch ein erhöhter Strömungswiderstand und ein verminderter uteroplazentarer Blutfluß.<sup>14, 48, 66</sup>

Um die Auswirkungen dieser Veränderungen im uteroplazentaren Kreislauf zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie ein unselektiertes Kollektiv von 602 Frauen beim routinemäßigen Fehlbildungsscreening der 19.-24. Schwangerschaftswoche dopplersonographisch untersucht und in ein Norm- und ein Risikokollektiv unterteilt. Das Normkollektiv umfasste 536 Patientinnen, die im weiteren Schwangerschaftsverlauf unauffällig blieben. Dem Risikokollektiv waren 66 Patientinnen (11%) zugeteilt, die im letzten Trimenon eine Schwangerschaftskomplikation (z.B. hypertensive Schwangerschaftserkrankung, Frühgeburt, Wachstumsretardierung) entwickelt hatten.

Dieses untersuchte Gesamtkollektiv von 602 Patientinnen entsprach nach der Risikoverteilung der untersuchten Schwangerschaftskomplikationen einem sogenannten „Niedrig-Risikokollektiv“. Das Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen lag bei 7%. Darunter wurden Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonieformen ohne Nierenbeteiligung subsumiert. Nach Angaben der deutschen Perinatalerhebung<sup>68</sup> liegt die Häufigkeit hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen bei 5-7%, was zeigt, daß in dieser Studie eine der Normalpopulation entsprechende Risikoverteilung gegeben war. Entsprechend selten traten auch Frühgeburt (2%) und intrauterine Wachstumsretardierung (5%) auf, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Antsaklis<sup>2</sup> untersuchte die Bedeutung der Dopplersonographie in der Vorhersage von Präeklampsie vergleichsweise ebenfalls in einem Low-risk-Kollektiv, in dem jedoch durch eine Vorauswahl der Patientinnen ausschließlich Nullipara beobachtet wurden. Antsaklis erreichte in seiner Arbeit eine negative Vorhersage von >99%, die eine Population mit einem extrem niedrigen Risiko für Schwangerschaftskomplikationen darstellte. Vergleichbare Werte für die negative Vorhersage wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls für Frühgeburt (99%), IUGR (99%) und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (95%) berechnet

(siehe Tabelle 28 bis Tabelle 32). Nur wenige Autoren wie Antsaklis<sup>2</sup>, Aquilina<sup>4</sup> Harrington<sup>40</sup> und Ohkuchi<sup>62</sup> haben bisher im Low-risk-Kollektiv untersucht. Die meisten Studien wurden in High-risk-Kollektiven durchgeführt. So untersuchte Aquilina<sup>3</sup> in einer Bevölkerungseinheit, die prädisponiert für die Entwicklung von Präeklampsie, Wachstumsretardierung und Frühgeburt war. Andere Studien von Arduini<sup>5</sup>, Jacobson<sup>43</sup>, Harrington<sup>36</sup> oder Jörn<sup>44</sup> untersuchten ebenfalls selektierte Kollektive. Entsprechend höhere Sensitivitäten bezüglich Vorhersagekraft der Doppleruntersuchungen wurden dadurch erzielt. Eine englische Studie der Childbirth Group in Liverpool<sup>1</sup> teilte die untersuchten Patientinnen in Low-risk und High-risk-Patientinnen für die Entwicklung einer Schwangerschaftskomplikation ein und folgerten schließlich, daß diese mit hohem Risiko von einem Dopplerscreening zur Vermeidung von perinatalen Komplikationen profitierten. Im Gegensatz dazu waren in der Untersuchung des Low-risk-Kollektives die Erkennungswahrscheinlichkeit nicht beweisend, um von einem Benefit für die Patientinnen der zuvor durchgeführten Doppleruntersuchung zu sprechen, da die Falsch-Positiv-Rate im Low-risk-Kollektiv sehr hoch war. Dies wurde in der vorliegenden Studie widerlegt. Es resultierten je nach Cut-Off-Wert geringe Falsch-Positivraten von 1-2%. Anders ausgedrückt wurden zu 98 bis 99% die Frauen im Low-risk-Kollektiv erkannt, die nicht gefährdet waren, im Verlauf eine Präeklampsie oder eine andere Form der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu entwickeln. Diese Ergebnisse sind entscheidend, wenn man über die klinische Wertigkeit und Anwendbarkeit der Dopplersonographie reflektiert. Die zu untersuchende Population wurde nicht selektiert, d.h. bei dem routinemäßig durchgeführten Fehlbildungsscreening der 19. bis 24. SSW wurden ausnahmslos alle Frauen mit oder ohne Prädisposition untersucht. Damit wird deutlich, daß die Ergebnisse bezüglich Sensitivität und positiver Vorhersage von Studien in High-risk-Populationen für die Praxis nicht anwendbar sind, da sie von einer anderen Grundgesamtheit ausgehen, die nicht repräsentativ für die Normalbevölkerung ist.

Wie die Literatur belegt, finden sich zahlreiche Studien, die die Dopplersonographie als mögliche Untersuchung zur Vorhersage hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen denkbar erscheinen lassen.<sup>4. 10. 11. 20. 28. 45. 3. 36. 62. 60.</sup> Dabei wurden verschiedene Blutflussparameter wie Pulsatilitätsindex (PI), A/B-Ratio, A/C-Ratio und der Resistance-Index (RI) sowie verschiedene Kombinationen geprüft.

In der vorliegenden Studie wurde der Resistance-Index (RI) als Cut-Off-Wert des Dopplerscreenings im 2. Trimenon untersucht. Der RI (nach Pourcelot 1974) ist eine Verhältniszahl, die beschreibt, um wieviel das enddiastolische Maximum gegenüber dem

systolischen Maximum abnimmt. Durch die Trophoblastinvasion im Verlauf des ersten und zweiten Trimenon kommt es zu einem Abfall der Widerstandindizes der A. uterina bis zur 24. Schwangerschaftswoche.<sup>15, 12, 13</sup> Infolgedessen vollzieht sich eine Umwandlung der uteroplazentaren GefäÙe von einem System hohen Widerstands in ein System mit niedrigen GefäÙwiderständen.<sup>15</sup> Mittels des Resistance-Indexes kann diese physiologische Widerstandsabnahme in der A. uterina mit zunehmendem Gestationsalter bis zur 24. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden.<sup>49</sup> Falls es zu einer mangelhaften Trophoblastinvasion im ersten bis zweiten Trimenon kommt, persistiert ein erhöhter GefäÙwiderstand in den uterinen Arterien<sup>14, 48, 66</sup>, der wiederum im Dopplerscreening mit dem RI-Wert erfaÙt werden kann. Da eine fehlerhafte Trophoblastinvasion mit konsekutiv erhöhtem GefäÙwiderstand in der Pathogenese der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen eine kausale Rolle spielt, wurde in dieser Studie der Resistance-Index als Parameter zur Kontrolle pathologischer Strömungswiderstände in den Aa. uterinae während der 19. bis 24. Schwangerschaftswoche verwendet.<sup>14</sup> In diesem Zusammenhang wurde die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und anderer Plazenta bedingter Komplikationen wie intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit untersucht. Der Zeitraum der Doppleruntersuchung (19. bis 24. SSW) liegt im Bereich verstärkter Trophoblastinvasion. Es ist ein für die Diagnostik geeigneter Zeitraum, da zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft keine signifikante Änderung des RI mehr zu erwarten ist.<sup>49</sup>

Um eine optimierte Vorhersage zur Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und anderen Schwangerschaftskomplikationen wie IUGR und Frühgeburt im Schwangerschaftsverlauf machen zu können, wurden verschiedene Cut-Off-Werte des Resistance-Index untersucht. Zur Bestimmung der Cut-Off-Werte des RI wurden alle RI-Werte der rechten und linken A. uterina jeder Schwangerschaft zur Perzentilenbestimmung verwendet. Es wurden insgesamt sechs Auswertungen durchgeführt. In vier Auswertungen wurden ausschließlich RI-Werte als Cut-Off-Kriterien untersucht:

RI größer 0,58 (>70. Perzentile), RI größer 0,61 (>80. Perzentile), RI größer 0,66 (>90. Perzentile) und RI größer 0,71 (>95. Perzentile).

Im fünften Auswertungsdurchlauf wurde ein RI größer 0,66 (90. Perzentile) mit einem Notch in der BlutfluÙkurve als Cut-Off-Wert definiert. In der sechsten Auswertungsreihe wurde ein bilateraler Notch unabhängig vom RI als Cut-Off-Kriterium festgelegt.

In der Mehrzahl der Studien<sup>100, 18, 5</sup> wurden lediglich die RI-Werte oberhalb der 2-fachen Standardabweichung entsprechend der 90. und 95. Perzentile untersucht. In der

vorliegenden Studie hingegen wurde eine größere Bandbreite untersucht, um den besten Cut-Off-Wert zu ermitteln.

Optimalerweise sollte der Ramus ascendens der A. uterina untersucht werden. Denn wie aus verschiedenen Studien<sup>93, 26, 44</sup> bekannt ist, ist ein Dopplerbefund der A. uterina aussagekräftiger in Bezug auf die Entwicklung maternaler Komplikationen als Dopplerbefunde anderer Blutgefäße. So wurden in einer Studie von Vetter<sup>93</sup> die uterinen und die umbilicalen Arterien verglichen und es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Befunden der Aa. uterinae und einer Präeklampsie im Gegensatz zu den Umbilikalarterien. Fendel<sup>26</sup> et al. fanden heraus, daß die Aa. arcuatae im Vergleich zum Ramus ascendens der A. uterina weniger klinisch aussagekräftig in Bezug auf die Entwicklung von Risikoschwangerschaften sind. In der Vergangenheit lieferten diese Cut-Off-Werte auch in anderen Studien von diversen Autoren<sup>3, 90, 8, 10, 11, 9</sup> gute Ergebnisse bezüglich Sensitivität und positivem Vorhersagewert. Diese Ergebnisse waren überzeugend, so daß sich der Resistance-Index verglichen mit anderen Parametern wie PI, A/B- und A/C-Ratio als sensitivster Blutfußparameter in Bezug auf die diagnostische Vorhersage einer Risikoschwangerschaft erwies.

Die Korrelation dopplersonographischer Befunde der Aa. uterinae mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Wachstumsretardierung und Frühgeburt ist durch zahlreiche Studien belegt.<sup>10, 8, 62, 3</sup> Dennoch wird die klinische Wertigkeit dieser neuen Untersuchungsmethode zur fetalen Zustandsdiagnostik kontrovers diskutiert. Es bleibt umstritten, ob sich durch den Einsatz der Dopplersonographie Vorhersagen über die Entwicklung von Schwangerschaftsrisiken machen lassen und ob durch diese in Low-risk-Schwangerschaften<sup>62</sup> die perinatale Morbidität und Mortalität gesenkt werden können.<sup>34, 23</sup>

Für die einzelnen Analyseschritte der Studie ergaben sich verschiedene Ergebnisse einer sich entwickelnden Schwangerschaftskomplikation.

Die höchste Sensitivität von 47 % ergab sich bei einem RI > 0,58 (70. Perz.). Diese Sensitivität ging mit einer geringen Spezifität (85%) und einer geringen positiven Vorhersage von 28 % einher. In diesem Zusammenhang bestand für eine Frau mit bilateralen RI-Werten > 0,58 ein 5-fach erhöhtes Risiko. Somit lieferte die 70. Perzentile bis auf die höchste Sensitivität in der Auswertung die ungünstigsten Ergebnisse bezüglich Spezifität, positiver Vorhersage und relativem Risiko.

Im Literaturvergleich mit anderen Low-risk-Studien ist die Sensitivität mit 47 % als hoch einzuordnen. Eine Studie von Harrington<sup>37</sup>, die ebenfalls Low-risk-Schwangerschaften zur

Vorhersage von Schwangerschaftsrisiken untersuchte, erbrachte für einen RI größer der 95. Perzentile nur eine Sensitivität von 25%. Es gibt zahlreiche Literaturstellen, die wesentlich bessere Ergebnisse bezüglich Sensitivität (65-80%) erzielten.<sup>3, 100, 28, 90,5</sup> Dies liegt daran, daß die meisten Studien in High-risk-Kollektiven untersucht haben und aufgrund der höheren Prävalenz der schwangerschaftsinduzierten Hypertonieformen höhere Erkennungswahrscheinlichkeiten erzielten.

Eine Untersuchung von Aquilina<sup>3</sup> zeigte, daß neben anderen Cut-Off-Werten ein RI größer als die 50. Perzentile ( $> 0,55$ ) und die 80. Perzentile ( $> 0,65$ ) als Cut-Off-Kriterium eingesetzt wurde. Diese Grenzwerte erbrachten jeweils hohe Sensitivitäten von 88%, weil man in einer Population mit erhöhter Prävalenz für Präeklampsie untersuchte.

Um nun in der vorliegenden Arbeit aus den verschiedenen Perzentilen den besten Cut-Off-Wert für den Resistance-Index zu ermitteln, wurde eine ROC-Kurve (receiver-operating-curve) erstellt (siehe Kapitel 3; Abbildung 15). Die Sensitivität auf der Ordinate und die Spezifität als Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) auf der Abszisse aufgetragen, wurden in dieser Kurve graphisch in Zusammenhang gesetzt. Die Spitze dieser Kurve ergab den Punkt der ROC-Kurve, auf dem der beste Cut-Off-Wert für diese Untersuchung lag. Zahlreiche Autoren von Studien mit ähnlicher Fragestellung bedienten sich der ROC-Kurven zur Veranschaulichung der Ergebnisse und zur Ermittlung des optimalsten Cut-Off-Wertes für den jeweiligen Index.<sup>3, 62, 89, 37, 8, 49</sup> Da sich aus der Fläche unter der resultierenden ROC-Kurve die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose bei Verwendung des untersuchten Parameters ergibt, liegt es nahe, daß der Scheitelpunkt als höchster Punkt der Kurve die größtmögliche Sensitivität und Spezifität aufweist.<sup>24</sup>

In dieser Studie wurde die Sensitivität und die Spezifität als gleichbedeutend für die Auswertung eingestuft, da der Cut-Off-Wert mit der geringsten Falsch-Positiv-Rate bei größtmöglicher Spezifität gefunden werden sollte. Da deshalb Sensitivität und Spezifität eins zu eins gewertet wurde, wies der Punkt der ROC-Kurve mit dem optimalsten Cut-Off-Wert die Steigung eins auf.<sup>24</sup> Dies entsprach dem Scheitelpunkt der Kurve. In der vorliegenden Studie entsprach dieser Scheitelpunkt der 80. Perzentile der untersuchten RI-Werte. Das heißt, der optimale Cut-Off-Wert für diese Studie, an dem die kleinstmögliche Falsch-Positiv- und die Falsch- Negativ-Rate erreicht wurde, entsprach einem RI-Wert von 0,61 (80. Perzentile).

Die Sensitivität von 44% war im Literaturvergleich mit anderen Low-risk-Studien spezifisch für die Vorhersage einer Schwangerschaftskomplikation und die Spezifität war mit 92% durchaus aussagekräftig, da es sich um eine geringe Falsch-Positiv-Rate von 8% handelte.

Andere Low-risk-Studien wie von North<sup>60</sup> oder Irion<sup>42</sup> erzielten deutlich schlechtere Sensitivitäten zur Vorhersage einer Präeklampsie (27%/26%), einer intrauterinen Wachstumsretardierung (50%/29%) und einer Frühgeburt (83%/15%). Die Werte für die Spezifität lag in diesen Studien mit 88-89% niedriger als die Werte der Spezifität der vorliegenden Studie. Der positive Vorhersagewert erzielte mit 41% ebenfalls einen besseren Wert im Vergleich zu den anderen Studien.<sup>42, 60</sup> Selbst in einer Arbeit von Valensise,<sup>92</sup> die im Literaturvergleich hohe Werte für die Sensitivität (89%) und die Spezifität (93%) erzielte, wurde nur eine positive Vorhersage von 31% erreicht.

Man kann also schlußfolgern, daß mit einem Cut-Off-Wert entsprechend einem RI der 80. Perzentile eine gute Sensitivität und Spezifität bei einer sehr guten positiven Vorhersage bezüglich der Erkennung von Schwangerschaftsrisiken erzielt werden konnten.

Da das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie auf der Vorhersagekraft der Dopplersonographie im Hinblick auf ein Schwangerschaftsrisiko lag, interessierten vor allem die positiven Vorhersagewerte. Die höchsten prädiktiven Werte von 70 und 76% ergaben sich bei einem Cut-Off-Wert für RI größer als die 90. Perzentile ( $>0,66$ ) als einzelner Wert und in Kombination mit einem uni- /bilateralen Notch. Wie die entsprechende Literatur zeigt, ergaben sich bisher für den positiven Vorhersagewert (PPV) im Hinblick auf eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung Ergebnisse von 5-40%.<sup>52, 43, 83, 57, 42, 8</sup>

Zu diskutieren ist weiterhin die klinische Aussagefähigkeit des Notches als Cut-Off-Wert. In der vorliegenden Studie verbesserte ein Notch in der Blutflußkurve die Spezifität von 98% auf 99% und damit auch die positive Vorhersage von 70% auf 76%. Ebenfalls war das relative Risiko zur Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung bei einer Frau mit Notch in der Blutflusskurve 36 - fach erhöht. Demgegenüber resultierte aus einem RI-Wert größer als die 90. Perzentile (0,66) in dieser Arbeit ein nur ca. 27 - fach erhöhtes Risiko für diese Schwangere. Man kann somit folgern, daß ein Notch, uni- oder bilateral auftretend, als zusätzliches Cut-Off-Kriterium zu einem Resistance-Index größer als die 2-fache obere Standardabweichung (90. Perzentile) eine Verbesserung der Früherkennung eines Schwangerschaftsrisikos erbringt. Einige ältere Untersuchungen unterstützen die Ergebnisse der Arbeit über die positive Auswirkung des Notches auf die Vorhersagekraft hinsichtlich einer Gefährdung im Schwangerschaftsverlauf.<sup>11, 3, 10, 8, 20, 28</sup> In einer Arbeit von Kurdi<sup>52</sup> verbesserte ein bilateraler Notch deutlich die Spezifität und die positive Vorhersage, jedoch verschlechterte sich die Sensitivität.

Abschließend kann man folgern, daß ein RI-Wert größer als die 90. Perzentile in Kombination mit einem uni- oder bilateralen Notch den günstigsten Cut-Off-Wert ergibt, sofern man die Priorität auf eine hohe Spezifität mit hohen positiven Vorhersagewerten setzt.

Im nächsten Abschnitt werden die Sensitivitäten und Vorhersagewahrscheinlichkeiten von drei Schwangerschaftsrisiken in Form von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (wie z.B. Präeklampsie), intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Frühgeburtlichkeit diskutiert. Diese Risiken wurden getrennt mit dem Cut-Off-Wert  $RI > 0,61$  der 80. Perzentile untersucht. Dieser Grenzwert entsprach nach der ROC-Kurve dem optimalen Cut-Off-Wert.

Interessanterweise wurde für die kindliche Wachstumsretardierung die höchste Sensitivität von 76% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 8% ermittelt. Die positive Vorhersage (34%) und das relative Risiko (37-fach) erreichten in der Vorhersage einer fetalen Retardierung einen Höchstwert im Vergleich zu den anderen Schwangerschaftskomplikationen. Eine drohende Frühgeburt wurde mit ähnlich guter Sensitivität von 70% und mit einem relativen Risiko von 27,4 bei einer ungünstigeren positiven Vorhersage (14%) erkannt. Die hypertensive Schwangerschaftserkrankung konnte mit einer vergleichsweise guten Vorhersage von 28% erkannt werden, wobei sich im Vergleich eine niedrigere Sensitivität von 39% ergab, die - wie bereits im Literaturvergleich diskutiert - deutlich aussagekräftig ist.

In einer Studie von Ohkuchi<sup>62</sup> wurden ebenfalls Präeklampsie und intrauterine Wachstumsretardierung getrennt voneinander untersucht. Allerdings wurden für jede Schwangerschaftskomplikation unterschiedliche Perzentilen verwendet. Für die Präeklampsie wurden bei der 90. Perzentile für RI eine Sensitivität von 67%, eine Falsch-Positiv-Rate von 15% und ein positiver Vorhersagewert von nur 12% postuliert. Dies ist im Vergleich zur vorliegenden Arbeit bei der 80. Perzentile für RI eine bessere Sensitivität, allerdings erzielte die vorliegende Arbeit bezüglich Falsch-Positiv-Rate (8%) und positivem Vorhersagewert (28%) deutlich bessere Ergebnisse. Das Gleiche gilt für die fetale Wachstumsretardierung. Ohkuchi<sup>62</sup> fand für Small-for-gestational-age Babies bei der 70. Perzentile für RI eine Sensitivität von nur 56% heraus. Ebenso ungünstig fiel die Falsch-Positiv-Rate mit 38% und die niedrige positive Vorhersage von 9% aus. Die vorliegende Studie ermittelte für die Wachstumsretardierung (IUGR) bei einem RI der 80. Perzentile deutlich aussagekräftigere Werte für Sensitivität, Falsch-Positiv-Rate und Vorhersagewert.

Eine Studie von Campbell und Bower<sup>10</sup> untersuchte bei einem RI der 95. Perzentile mit Notch ebenfalls die intrauterine Wachstumsretardierung und Präeklampsie getrennt voneinander. Die Sensitivität für eine schwere Präeklampsie lag mit einem Wert von 79,3% hoch. Die Falsch-Positiv-Rate war mit 15% im Vergleich zur vorliegenden Arbeit weniger

aussagekräftig. Das galt auch für die positive Vorhersage von nur 7%, die in dieser Arbeit mit 28% wesentlich höher lag. Für die Wachstumsretardierung erzielte Campbell und Bower<sup>10</sup> insgesamt niedrigere Werte als die vorliegende Arbeit. Die Sensitivität lag hier im Vergleich lediglich bei 46,2%, die Falsch-Positiv-Rate bei 15% und die positive Vorhersage bei 15%. Man kann also feststellen, daß die intrauterine Wachstumsretardierung in der vorliegenden Studie mit den genannten Ergebnisse bei der 80. Perzentile gut vorhersagbar ist und die gefährdeten Frauen frühzeitig erkannt werden können. Im Literaturvergleich wurden bisher nur kleinere Werte für diese Schwangerschaftskomplikationen erzielt.<sup>42, 60, 52</sup> Die hypertensive Schwangerschaftserkrankung ist ebenfalls mit einem vergleichsweise hohen Vorhersagewert von 28% und einer Spezifität von 92% im Vergleich mit anderen Autoren frühzeitiger zu erkennen. Lediglich die Sensitivität ist mit 39% weniger aussagekräftig.

Da die einzelnen Schwangerschaftskomplikationen bei einer Schwangerschaft gleichzeitig auftreten und sich untereinander bedingen können, liegt es nahe, daß für die Frühgeburtlichkeit ähnlich gute Vorhersagewerte wie für die Wachstumsretardierung und Hypertonie erzielt wurden. Deshalb waren in dieser Arbeit gleichzeitig auftretende Komplikationen in der gleichen Schwangerschaft möglich. Abschließend kann man feststellen, daß die intrauterine Wachstumsretardierung und die Frühgeburt von den einzelnen Schwangerschaftskomplikationen am sichersten erkannt werden können. Aber auch die hypertensive Schwangerschaftserkrankung lag mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 28% im Literaturvergleich sehr hoch.

Der berechnete Cut-Off-Wert der 80. Perzentile für den Resistance-Index erweist sich folglich als ein geeigneter Parameter zur Erkennung und Vorhersage von Schwangerschaftsrisiken in Form von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit.

### **Schlußfolgerung für die Klinik**

Ziel der Arbeit war es, die Dopplersonographie als Screeningmethode im zweiten Trimenon auf die Vorhersagekraft von Schwangerschaftsrisiken im weiteren Schwangerschaftsverlauf zu untersuchen, um präventiv handeln zu können und die perinatale Mortalität und Morbidität weiter zu senken. Wichtig war dabei, daß nicht wie in den meisten bisher durchgeführten Studien in Hochrisikokollektiven untersucht wurde, sondern in einem der Normalpopulation entsprechenden Low-Risk-Kollektiv. Das hatte den Vorteil, daß die Ergebnisse spezifisch für die Alltagssituation und damit aussagekräftiger für die Praxis waren, da sie die Normalsituation untersuchten. Nach den aufgezeigten Ergebnissen der vorliegenden Low-risk-Studie lieferte die Dopplersonographie in der 19. bis 24. Schwangerschaftswoche ausreichend gute Sensitivitäten und Vorhersagewerte bei niedrigen Falsch-Positiv-Raten bezüglich möglicher Schwangerschaftsrisiken und beweist damit den hohen Stellenwert der Dopplersonographie in der Vorhersage von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Bei prädisponierten Schwangeren kann somit frühzeitig mit einer prophylaktischen Therapie zur Prävention von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und deren Komplikationen begonnen werden.

## 5 Zusammenfassung

Die geburtshilfliche Dopplersonographie der uteroplazentaren Arterien bietet dem Untersucher eine für Mutter und Kind unbelastende Möglichkeit, klinisch relevante Informationen über die für die Plazentafunktion und den fetalen Zustand bedeutungsvolle plazentare Durchblutung zu erlangen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit eine Korrelation zwischen pathologischer Durchblutung der uterinen Arterien - gemessen mit Hilfe der Dopplersonographie - und möglicherweise drohenden Schwangerschaftsrisiken wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburt im Verlauf der weiteren Schwangerschaft bestand. In einem Zeitraum von der 18+0.-23.+6 SSW wurden 780 Frauen im Rahmen des Fehlbildungultraschalls untersucht. Dabei wurde die Durchblutung der Aa. uterinae mit dem Resistance-Index des Dopplers quantifiziert. Bei einem Kollektiv von 602 Patientinnen aus dieser Erhebung war der weitere Schwangerschaftsverlauf bekannt. Unterteilt wurde dieses in ein Normkollektiv (536 Patientinnen) und ein Risikokollektiv (66 Patientinnen). Für RI wurden Cut-Off-Werte der 70., 80., 90. und 95. Perzentile berechnet. Die 90. Perzentile für RI wurde zusätzlich mit einem Notch als weitere Auswertungsreihe kombiniert. Außerdem wurde ein bilateraler Notch als alleiniges Cut-Off-Kriterium untersucht.

Als bester Cut-Off-Wert laut ROC-Kurve mit gleicher Gewichtung von Sensitivität und Spezifität wurde ein RI der 80. Perzentile mit einer im Vergleich zur Literatur aussagekräftigen Sensitivität (44%) bei einer Spezifität von 92% errechnet. Der positive Vorhersagewert lag mit 41% im Literaturvergleich hoch und das relative Risiko war ebenfalls um das 9-fache erhöht. Mit diesem Cut-Off-Wert wurden in einer letzten zusätzlichen Auswertung die einzelnen Schwangerschaftsrisiken wie hypertensive Schwangerschaftserkrankung, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und Frühgeburt (<35.SSW) des Risikokollektivs untersucht und es zeigte sich, daß die intrauterine Wachstumsretardierung und die Frühgeburt mit 76% und 70% erkannt werden konnte. Eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung wurde mit aussagekräftigen 28% vorhergesagt.

Im Gegensatz zu Studien aus der Onkologie oder Diabetologie beispielweise, für die eine hohe Erkennungswahrscheinlichkeit wichtiger ist, wurde in dieser Studie die Priorität auf eine hohe Ausschlußwahrscheinlichkeit einer Risikoschwangerschaft gelegt.

Unter den Gesichtspunkten betrachtet, konnte eine andere geeignetere Perzentile erzielt werden.

So ergaben sich für die 90. Perzentile mit und ohne Notch Höchstwerte bezüglich der Ausschlußwahrscheinlichkeit (98-99%) und positiven Vorhersage (70-76%), die bisher in der Literatur nur zweimal übertroffen wurden. Die Tatsache, daß auf diese Weise bei Frauen mit normalen Dopplerergebnissen mit 99%iger Wahrscheinlichkeit drohende Schwangerschaftsrisiken ausgeschlossen werden können, bedeutet einen Durchbruch in der Etablierung der Dopplersonographie als Screeningmethode zur Früherkennung von Schwangerschaftsrisiken. Ein Notch in der Blutflußkurve verbessert die Vorhersagekraft der RI-Werte.

Schon aufgrund der hohen Spezifität von 99% kann man der Arbeit einen Durchbruch in der Erforschung der Dopplersonographie als Screeningmethode zur Früherkennung eines Schwangerschaftsrisikos zuschreiben. Die hohen Vorhersagewerte von 70 und 76% sowie das 36-fach erhöhte relative Risiko zeigen, daß die Dopplersonographie sich als sehr nützliches, nicht-invasives Hilfsmittel zur frühzeitigen Vorhersage von Schwangerschaftsrisiken erweist. Ein zusätzlicher Notch in der Blutflußkurve verbessert dabei die Vorhersagekraft der RI-Werte.

## 6 Anhang

### Vierfeldertafel mit RI > 70. Perzentile beidseits

Grenzwertdefinition: beidseitiger RI > 0,58 ( 70. Perzentile) Notch unabhängig

RI > 0,58 beidseits	RI > 0,58	RI ≤ 0,58	Σ
Befund positiv (SR)	31	35	66
Befund negativ	80	456	536
Σ	111	491	602

Tabelle 15: Vierfeldertafel mit beidseitigem RI > 0,58 als Cut-Off-Wert

Sensitivität	47%	Spezifität	85%
Positiver Vorhersagewert	28%	Negativer Vorhersagewert	93%
Treffericherheit (ACC)	81%	Prävalenz	11%

Tabelle 16: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI > 0,58 beidseits

### Vierfeldertafel mit RI > 80. Perzentile beidseits

Grenzwertdefinition: beidseitiger RI > 0,61 ( 80. Perzentile ) Notch unabhängig

RI > 0,61 beidseits	RI > 0,61	RI ≤ 0,61	Σ
Befund positiv (SR)	29	37	66
Befund negativ	42	494	536
Σ	71	531	602

Tabelle 17: Vierfeldertafel mit beidseitigem RI > 0,61 als Cut-Off-Wert

Sensitivität	44%	Spezifität	92%
Positiver Vorhersagewert	41%	Negativer Vorhersagewert	93%
Treffericherheit (ACC)	87%	Prävalenz	11%

Tabelle 18: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseits

**Vierfeldertafel mit RI > 90. Perzentile beidseits**

Grenzwertdefinition: beidseitiger RI &gt; 0,66 ( 90. Perzentile ) Notch unabhängig

<b>RI &gt; 0,66 beidseits</b>	<b>RI &gt; 0,66</b>	<b>RI ≤ 0,66</b>	<b>Σ</b>
<b>Befund positiv (SR)</b>	<b>21</b>	<b>45</b>	<b>66</b>
<b>Befund negativ</b>	<b>9</b>	<b>527</b>	<b>536</b>
<b>Σ</b>	<b>30</b>	<b>572</b>	<b>602</b>

Tabelle 19: Vierfeldertafel mit beidseitigem RI &gt; 0,66 als Cut-Off-Wert

<b>Sensitivität</b>	<b>32%</b>	<b>Spezifität</b>	<b>98%</b>
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	<b>70%</b>	<b>Negativer Vorhersagewert</b>	<b>92%</b>
<b>Treffericherheit (ACC)</b>	<b>91%</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>11%</b>

Tabelle 20: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI &gt; 0,66 beidseits

**Vierfeldertafel mit beidseitigem RI > 90. Perzentile mit Notch uni-/bilateral**

Grenzwertdefinition: beidseitiger RI &gt; 0,66 ( 90. Perzentile ) mit uni-/bilateralem Notch

<b>RI &gt; 0,66 mit uni- oder bilateralem Notch</b>	<b>RI &gt; 0,66 mit Notch</b>	<b>RI ≤ 0,66 ohne Notch</b>	<b>Σ</b>
<b>Befund positiv (RS)</b>	<b>19</b>	<b>47</b>	<b>66</b>
<b>Befund negativ</b>	<b>6</b>	<b>530</b>	<b>536</b>
<b>Σ</b>	<b>25</b>	<b>577</b>	<b>602</b>

Tabelle 21: Vierfeldertafel mit beidseitigem RI &gt; 0,66 und Notch als Cut-Off-Wert

<b>Sensitivität</b>	<b>29%</b>	<b>Spezifität</b>	<b>99%</b>
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	<b>76%</b>	<b>Negativer Vorhersagewert</b>	<b>92%</b>
<b>Treffericherheit (ACC)</b>	<b>91%</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>11%</b>

Tabelle 22: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI &gt; 0,66 beidseits und Notch uni-/bilateral

**Vierfeldertafel mit RI > 95. Perzentile ein-/beidseitig**Grenzwertdefinition: ein-/beidseitiger RI  $\geq 0,71$  ( 95. Perzentile ) Notch unabhängig

<b>RI <math>\geq 0,71</math> ein-/beidseitig</b>	<b>RI <math>\geq 0,71</math></b>	<b>RI &lt; 0,71 ohne Notch</b>	<b><math>\Sigma</math></b>
<b>Befund positiv (SR)</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>66</b>
<b>Befund negativ</b>	<b>56</b>	<b>480</b>	<b>536</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>86</b>	<b>516</b>	<b>602</b>

Tabelle 23: Vierfeldertafel mit ein-/beidseitigem RI  $\geq 0,71$  als Cut-Off-Wert

<b>Sensitivität</b>	<b>45%</b>	<b>Spezifität</b>	<b>90%</b>
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	<b>35%</b>	<b>Negativer Vorhersagewert</b>	<b>93%</b>
<b>Treffsicherheit (ACC)</b>	<b>85%</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>11%</b>

Tabelle 24: Auswertung der Vierfeldertafel mit ein-/beidseitigem RI  $\geq 0,71$  als Cut-Off-Wert**Vierfeldertafel mit bilateralem Notch**

Grenzwertdefinition: bilateraler Notch

<b>Notch bilateral</b>	<b>Notch</b>	<b>Ohne Notch</b>	<b><math>\Sigma</math></b>
<b>Befund positiv (SR)</b>	<b>26</b>	<b>40</b>	<b>66</b>
<b>Befund negativ</b>	<b>28</b>	<b>508</b>	<b>536</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>54</b>	<b>548</b>	<b>602</b>

Tabelle 25: Vierfeldertafel mit bilateralem Notch als Cut-Off-Wert

<b>Sensitivität</b>	<b>39%</b>	<b>Spezifität</b>	<b>95%</b>
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	<b>48%</b>	<b>Negativer Vorhersagewert</b>	<b>93%</b>
<b>Treffsicherheit (ACC)</b>	<b>89%</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>11%</b>

Tabelle 26: Auswertung der Vierfeldertafel mit bilateralem Notch als Cut-Off-Wert

## Vierfeldertafeln mit bestem Cut-Off-Wert nach ROC-Kurve für drei mögliche Schwangerschaftsrisiken wie:

### 1.) IUGR

Grenzwertdefinition: RI > 0,61 beidseitig (80. Perzentile)

RI > 61 beidseitig	RI > 0,61	RI ≤ 0,61	Σ
Befund positiv (IUGR)	22	7	29
Befund negativ	42	494	536
Σ	64	501	565

Tabelle 27: Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert für IUGR

Sensitivität	76%	Spezifität	92%
Positiver Vorhersagewert	34%	Negativer Vorhersagewert	99%
Treffsicherheit (ACC)	91%	Prävalenz	5,1%

Tabelle 28: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert

### 2.) Frühgeburtslichkeit

Grenzwertdefinition: RI > 0,61 beidseitig (80. Perzentile)

RI ≥ 0,71 ein-/beidseitig	RI > 0,61	RI ≤ 0,61	Σ
Befund positiv (Frühgeburt)	7	3	10
Befund negativ	42	494	536
Σ	49	497	546

Tabelle 29: Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert für Frühgeburtslichkeit

Sensitivität	70%	Spezifität	92%
Positiver Vorhersagewert	14%	Negativer Vorhersagewert	99%
Treffsicherheit (ACC)	92%	Prävalenz	1,8%

Tabelle 30: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert

### 3.) Hochdruckerkrankungen (Präeklampsie, SIH)

Grenzwertdefinition: RI > 0,61 beidseitig (80. Perzentile)

<b>RI &gt; 61 beidseitig</b>	<b>RI &gt; 0,61</b>	<b>RI ≤ 0,61</b>	<b>Σ</b>
<b>Befund positiv (SIH)</b>	<b>16</b>	<b>25</b>	<b>41</b>
<b>Befund negativ</b>	<b>42</b>	<b>494</b>	<b>536</b>
<b>Σ</b>	<b>58</b>	<b>519</b>	<b>577</b>

Tabelle 31: Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert für Hochdruckerkrankungen

<b>Sensitivität</b>	<b>39%</b>	<b>Spezifität</b>	<b>92%</b>
<b>Positiver Vorhersagewert</b>	<b>28%</b>	<b>Negativer Vorhersagewert</b>	<b>95%</b>
<b>Treffsicherheit (ACC)</b>	<b>88%</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>7,1%</b>

Tabelle 32: Auswertung der Vierfeldertafel mit RI > 0,61 beidseitig als Cut-Off-Wert

## 7 Literatur

1. Alfirevic Z, Neilson, J.P. Doppler ultrasonography in high-risk-pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172:1379-87
2. Antsaklis A, Daskalakis, G., Tzortzis, E., Michalas, S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:635-639
3. Aquilina J, Barnett, A., Thompson, O., Harrington, K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:163-170
4. Aquilina J, Thompson, O., Thilaganathan, B., Harrington, K. Improved early prediction of pre-eclampsia bei combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:477-484
5. Arduini D, Rizzo, G., Romanini, C., Mancuso, S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:335-341
6. Bastert G, Sohn, C., Stolz, W. Auswertung der Dopplerkurven. In: Bastert G, Sohn, C., Stolz, W., Fendel, H., Gans, A., ed. *Dopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heidelberg: Georg Thieme Verlag, 1993 (vol 1)
7. Becker V. Funktionelle Morphologie der Plazenta. In: Käser O, Friedberg, V., Ober, K.G., Thomsen, K., Zander, J., ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981
8. Bewley S, Campbell, S., Cooper, D. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:871-879
9. Bewley S, Campbell, S., Cooper, D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1040-1046
10. Bower S, Schuchter, K., Campbell, S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal screening: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-94
11. Bower S, Bewley, S., Campbell, S. Improved prediction of pre-eclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83
12. Brosens I, Dixon, H.G. The anatomy of the maternal side of the placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1966;73:357-363
13. Brosens I, Dixon, H.G., Robertson, W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaec* 1977;84:656-664
14. Brosens I. Morphological changes in utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin. Obstet. Gyn.* 1977;4:573-593
15. Brosens I, Robertson, W.B., Dixon, G. A physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pat Bact* 1967;93:569-579
16. Busse R. Gefäßsystem und Kreislaufregulation: Hämodynamische Grundlagen. In: Schmidt RF, Thews, G., ed. *Physiologie des Menschen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1995 (vol 26)
17. Campbell S, Griffin, D.R., Pearce, J.M., Diaz-Recasens, J., Cohen-Overbeek, T.E., Willson, K., Teague, M. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-7

18. Campbell S, Pearce, J.M.F., Hackett, G., Cohen-Overbeck, T., Hernandez, C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: an early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53
19. Cohen-Overbeek P, J.M., Campbell, S. The antenatal assessment of utero-placental and fetoplacental blood flow using doppler ultrasound. *Ultrasound in Med. Biol.* 1985;Vol. 11:329-339
20. Cooper D, Harrington, K., Lees, C., Hecher K., Campbell, S. Uterine Doppler ultrasound: The importance of bilateral notches in the prediction of uteroplacental complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8
21. Davey DA, MacGillivray, I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-898
22. Dixon G, Robertson, W.B. Study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1958;65:803-809
23. Engelmann B, Ruckhäberle, K.-E., Pilz, U., Robel, R., Faber, R. Klinische Wertigkeit dopplersonographischer Befunde bei Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft. In: Funk A, Fendel, H., Jung, H., ed. *Pränatale Dopplerdiagnostik*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1992 (vol 1)
24. England WL. An exponential model used for optimal threshold selection on ROC-curves. *Med. Decis. Making* 1988;8:120-131
25. Fassl H. *Einführung in die Medizinische Statistik*. Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999
26. Fendel H, Joern, H., Fendel, M., Scheffen, I., Funk, A. Doppler-Flußprofile bei hypertensiven Erkrankungen und Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 1992;25:297ff
27. Fendel H, Sohn, C. Sensitivitätsvergleich von Hormon- und Dopplerparametern. *Dopplersonographie in der Geburtshilfe*. Aachen: Springer-Verlag Heidelberg, 1989 (vol 1)
28. Fleischer A, Schulman, H., Farmakides, G., Bracero, L., Grunfeld, L., Rochelson, B., Koenigsberg, M. Uterine artery doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-813
29. Friedberg V. Physiologische Veränderungen des Gesamtorganismus: Physiologie des Herzens während der Schwangerschaft. In: Käser O, Friedberg, V., Ober, K.G., Thomsen, K., Zander, J., ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1967
30. Funk A, Scheffen, I., Jörn, H., Gans, A., Fendel, H. Anatomisch und physiologisch bedingte Änderungen der uterofetoplazentaren Durchblutung. In: Fendel H, Funk, A., Jung, H., ed. *Pränatale Dopplersonographie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt, 1992
31. Funk A, Rath, W. Dopplersonographie der uterinen Gefäße in der Frühschwangerschaft. In: Breckwoldt M, Baltzer, J., Graeff, H., Haller, U., Husslein, P., Keck, C., Kindermann, G., Rath, W., ed. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde - Ergebnisse der Forschung für die Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997
32. Giles WB, Cook, C.M., Trudinger, B.J. Uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:39-45
33. Goldschmidt JW. *Medizinische Statistik*. Berlin: Springer Verlag, 1996
34. Grab D, Hütter, W., Ehmann, I., Keim, T., Terinde, R. Cw-Dopplersonographie in der Schwangerschaft - diagnostische Wertigkeit und klinische Anwendung. In: Funk A, Fendel, H., Jung, H., ed. *Pränatale Dopplerdiagnostik*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1992 (vol 1)
35. Hanley JA. Receiver operating characteristic (ROC) methodology: the state of the art. *Crit Rev Diagn Imaging* 1989;29:307-335

36. Harrington K, Thompson, M.O., Carpenter, R.G., Nguyen, M., Campbell, S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small-for-gestational-age baby: 2. Longitudinal analysis. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1999;106:453-466
37. Harrington K, Campbell, S., Bewley, S., Bower, S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynaecol and Reprod Biol* 1991;42:14-20
38. Harrington K, Campbell, S., Lees, C., Valensise, H., Black, R., Byiers, S., Romanini, C. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:334-338
39. Harrington K, Aquilina, J., Campbell, S., Kurdis, W., England, P. A prospective management study of slow release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:13-18
40. Harrington K, Carpenter, R.G., Goldfrad, C., Campbell, S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1997;104:674-681
41. Huch R. Plazenta. In: Siegenthaler W, ed. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994 (vol 7. Auflage)
42. Irion O, Masse, J., Forest, J.C., Moutquin, J.M. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:422-429
43. Jacobson S, Imhof, R., Manning, N., Mannion, V., Little, D., Rey, E., Redman, C. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1990;162:110-14
44. Joern H, Rath, W. Comparison of Doppler sonographic examinations of the umbilical and uterine arteries in high-risk pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:150-153
45. Joern H, Funk, A., Rath, W. Doppler sonographic findings for hypertension in pregnancy and HELLP syndrome. *J Perinat Med* 1999;27:388-394
46. Kaufmann P, Kosanke, R., et al. Morphologische und morphometrische Grundlagen der Gefäßversorgung der menschlichen Plazenta. In: Fendel H, Funk, A., Jung, H., ed. *Pränatale Dopplerdiagnostik*. Darmstadt: Steinkopff - Verlag, 1992
47. Kaulhausen H, Rath, W., Faridi, A. Bluthochdruck in der Schwangerschaft. *Der Frauenarzt* 1993;34:845-848
48. Khong TY, DeWolf, F., Robertson, W.B., Brosens, I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational-age infants. *Brit J Obstet Gynecol.* 1986;93:1049-1059
49. Klein A. Entwicklung quantitativer und qualitativer utero- und fetoplazentarer Blutflußparameter mittels Farbdopplersonographie zur Beurteilung der Plazentafunktion. Medizinische Fakultät. Aachen: RWTH-Aachen, 1999
50. Krantz KE, Kubli, F. Plazenta, Fruchtwasser, Eihäute, Anatomie und Physiologie. In: Thomsen K, Käser, O., Friedberg, V., Zander, J., Ober, K.G., ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1967
51. Kuhn W, Kaiser, R. Physiologische Veränderungen des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft. In: Martius G, ed. *Lehrbuch der Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1985 (vol 11)
52. Kurdi W, Campbell, S., Aquilina, J., England, P., Harrington, K. The role of color Doppler imaging of the uterine artery at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-345

53. Lees C. Opinion: Uterine artery Doppler: time to establish ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:607-609
54. Leichtweiß H-P. Plazentafunktion. In: Klinker R, Silbernagel, S., ed. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1996 (vol 2. Auflage)
55. Lorenz RJ. *Grundbegriffe der Biometrie*. . Stuttgart: Fischer Verlag, 1996
56. McCarthy AL, Woolfson, R.G., Raju, S.K., Poston, L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1323-30
57. Mires GJ, Williams, F.L.R., Leslie, J., Howie, P.W. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1317-23
58. Morris NH. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:4-15
59. Newham JP, Patterson, L.L., James, I.R., Diepeveen, D.A., Reid, S.E. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:403-410
60. North RA, Ferrier, C., Long, D., Townsend, K., Kincaid-Smith, P. Uterine artery Doppler flow velocity waveform in the second trimester for the prediction of pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;83:378-86
61. O'Brien WF. The prediction of pre-eclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1992;35:351-364
62. Ohkuchi A, Minakami, H., Sato, I., Mori, H., Nakano T., Tateno, M. Predicting the risk of pre-eclampsia and a small-for-gestational-age infant by quantitative assessment of the diastolic notch in uterine artery flow velocity waveforms in unselected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:171-178
63. Pijnenborg R, Dixon, G., Robertson, W.B., Brosens, I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;Vol 1:3-19
64. Pinto A, Sorrentino, R., Sorrentino, P. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:507-11
65. Radomski M, Moncada, S.; Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thromb Haemostasis* 1993;70:36-41
66. Rasmussen K, Thorup, E., Sindberg-Eriksen, P. Evaluation of the fetal circulation using doppler ultrasound method in patients with pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *J. Perinat. Med.* 1984;12:257-259
67. Rath W, Heilmann, L., Faridi, A. *Bluthochdruck in der Schwangerschaft: Leitlinien für Diagnostik und Therapie*.
68. Rath W, Sillem, M. *Diagnostik und Therapie der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen*. *Die Hebamme* 1990;3:153-160
69. Rath W. Die Behandlung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen-allgemeine Maßnahmen und orale Langzeittherapie. *Z. Geburtsh. Neonatol.* 1997;201:240-246
70. Redman CWG, De Swiet, M., Collins, R., Grant, A. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *The Lancet* 1994;343:619-629
71. Redman CWG, Kyle, P.M., Clark, S.J., Buckley, D., Kissane, J., Coats, A.J.S., De Swiet, M. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:914-919
72. Richardson DK, Schwartz, J.S., Weinbaum, P.J., Gabbe, S.G. Diagnostic tests in obstetrics: a method for improved evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:613-618

73. Rizzo G, Valensise H., Bezzecheri, V., Tranquilli, A.L., Garzetti, G.G., Romani, C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22
74. Roberts J, Redman, C.W.G., Walker, J., Thornton, J., Broughton Pipkin, F., Crowther, C., De Swiet, M., Duley, L., et al. Where next for prophylaxis against pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:603-607
75. Sachs L. *Angewandte Statistik*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1997 (vol 8.)
76. Schmid-Schönbein H. Die haemochoriale Plazenta als "Darcy-System": Perkolations des intervillösen Raumes folgt nicht den Regeln der Poiseuille-Strömung und der Ohm'schen Widerstandsregelung. Abstract Jena: Placentologie 2001
77. Schmidt-Matthiesen H, Hepp, H. Ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft. In: Schmidt-Matthiesen H, Hepp, H., ed. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1998 (vol 9)
78. Schmidt-Matthiesen H, Hepp, H. Mütterliche Erkrankungen und Schwangerschaft. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Schattauer, 1998 (vol 9)
79. Schmidt-Matthiesen H, Hepp, H. Normale Schwangerschaft: Plazenta und Fruchtwasser. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1998 (vol 9. Auflage)
80. Schneider H, Luckhardt, M. Entwicklung der Plazenta und des utero-plazentaren Kreislaufes aus morphologischer und funktioneller Sicht. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1989;49:843-851
81. Seligman SU, Buyon, J.P., Clancy, R.M., Young, B.K., Abramson, S.B. The role of nitric oxide in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:944-48
82. Sibai BM, Caritis, S.N., Thom, E., et. al. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *The New England Journal of Medicine* 1993;329
83. Steel SA, Pearce, J.M., McParland, P., Chamberlain, G.V.P. Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51
84. Steiner H, Schneider, K.T.M. Analyse des Blutflußmusters. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. München: Springer Verlag Heidelberg, 2000 (vol 1)
85. Steiner H, Schneider, K.T.M. Morphologie, Physiologie und Pathologie des maternoplazentaren, fetoplazentaren und fetalen Kreislaufs. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. München: Springer Verlag Heidelberg, 2000 (vol 1)
86. Steiner H, Schneider, K.T.M. Physikalische und technische Grundlagen der Dopplersonographie. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*. München: Springer Verlag Heidelberg, 2000 (vol 1)
87. Swets JA. Form of empirical ROC's in discrimination and diagnostic tasks: implications for theory and measurement of performance. *Psychol Bull* 1986;99:181-198
88. Thompson RS, Trudinger, B.J., Cook, C.M. Doppler ultrasound waveform indices: A/B-Ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:581-588
89. Tillack N. *Dopplersonographie der uteroplazentaren Arterien zur Risikoabschätzung bei Präeklampsie*. Medizinische Fakultät. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität, 1993
90. Trudinger BJ, Cook, C.M. Doppler umbilical and uterine flow waveforms in severe pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:142-148
91. Valensise H. Editorial: Uterine artery Doppler velocimetry as a screening test: where we are and where we go. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:81-83
92. Valensise H. B, V., Rizzo, G., Tranquilli, A.L., Garzetti, G.G., Romanini, C.,. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22

93. Vetter K, Müller, R., Favre, Y., Huch, A. Doppler blood flow measurements in pre-eclampsia. International Perinatal Doppler Society, First Congress, Kansas City 1988
94. Vetter K. Synopsis der Dopplerblutströmungsmessung. In: Vetter K, ed. Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Weinheim: Edition Medizin, 1991
95. Vetter K. Therapieoptionen bei Wachstumsrestriktion des Fetus (IUGR). Gynäkologe 2001;34:1124-1127
96. Voigt HJ, Becker, V. Dopplersonographie und Histomorphologie der uteroplazentaren Zirkulation. In: Fendel H, Funk, A., Jung, H., ed. Pränatale Dopplersonographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1992
97. Wassertheil-Smoller S. Biostatistics and epidemiology. . New York: Springer Verlag, 1990
98. Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. . Mannheim: Springer Verlag, 1999 (vol 1)
99. Wulf K-H. Die regelrechte Anlage und Entwicklung des Schwangerschaftsproduktes. In: Martius G, ed. Lehrbuch der Geburtshilfe. Berlin: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1984
100. Zimmermann P, Eiriö, V., Koskinen, J., Kujansuu, E., Ranta, T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:330-338

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. W. Rath (Direktor der Frauenklinik der Medizinischen Einrichtungen der RWTH-Aachen) für die Überlassung des Themas sowie Herrn Dr. Jörn (Oberarzt der Frauenklinik der Medizinischen Einrichtungen der RWTH-Aachen) für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Ich danke meinen Eltern für die vielfältige menschliche und materielle Unterstützung auf meinem bisherigen Ausbildungsweg.

Ich widme die Doktorarbeit meinem lieben Vater.

# CURRICULUM VITAE

**CORA DINKLOH**

GEB. 25.12.1975 IN  
VIERSEN

## AUSBILDUNG

Abitur am St. Wolfhelm Gymnasium, Waldniel/ Schwalmtal	09/1986 – 05/1995
Schüleraustausch nach Brest/ Frankreich	06/1991 - 08/1991
Schüleraustausch nach Lincoln/ Nebraska	03/1993 - 04/1993
Studium der Humanmedizin/ RWTH Aachen	10/1995
Physikum	08/1997
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung	08/1998
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	08/2000
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	06/2002

## PRAXISERFAHRUNG

Krankenpflegepraktikum, St. Antoniushospital/ Schwalmtal	06/1995 – 08/1995
Famulatur Innere Medizin, St. Antoniushospital/ Schwalmtal	08/1998 – 09/1998
Famulatur Allgemeinmedizin, Dr. Blankenhagel/ Waldniel	09/1998 - 10/1998
Famulatur Chirurgie, St. Brigida/ Simmerath	03/1999 - 04/1999
Famulatur Allgemeinmedizin, Dr. Blankenhagel/ Waldniel	07/1999 - 09/1999
Famulatur Gynäkologie, Marienhospital/ Aachen	09/1999 - 10/1999
Praktisches Jahr, erstes Tertial: Kardiovaskuläre Chirurgie, CHU Rangueil, Toulouse/ Frankreich	04/2001 – 08/2001
Praktisches Jahr, zweites Tertial: Gynäkologie & Geburtshilfe, Medizinisches Zentrum Marienhöhe, Würselen/ Aachen	08/2001 – 12/2001
Praktisches Jahr, drittes Tertial: Innere Medizin, Medizinisches Zentrum Marienhöhe, Würselen/ Aachen	12/2001 – 03/2002
Ärztin im Praktikum der Inneren Medizin, St. Antonius-Krankenhaus in Köln/ Bayenthal	seit 08/2002

