

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K. Diedrich

in Kooperation mit dem

Zentrum für Pränatale Medizin
amedes Hamburg
Priv. Doz. Dr. med. M. Krapp

**Reproduzierbarkeit von farbdopplersonographischen Untersuchungen des
fetalen Ductus venosus während der Geburt**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät-
Universität zu Lübeck

Von
Anja Kühn
aus Güstrow

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. M. Krapp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2011

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 10.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Einleitung	7
2.1.	Antenatale Anwendung der Dopplersonographie arterieller Gefäße	7
2.2.	Doppleruntersuchungen arterieller mütterlicher, umbilikaler und fetaler Gefäße während der Geburt	8
2.3.	Antenatale Anwendung der Dopplersonographie venöser Gefäße	9
2.4.	Doppleruntersuchungen venöser Gefäße während der Geburt	15
2.5.	Zielsetzung und Fragestellung	15
3.	Material und Methode	16
3.1.	Population	16
3.1.1.	Studienkollektiv	16
3.1.2.	Untersucher	16
3.1.3.	Untersuchungsmethode	17
3.1.4.	Untersuchungszeitpunkt	17
3.1.5.	Untersuchungsablauf	17
3.1.5.1.	Darstellung des Ductus venosus im Studienkollektiv	17
3.1.5.2.	Dokumentation	18
3.1.5.3.	Auswertung der Studienkollektive	18
3.1.6.	Statistische Auswertung	19
3.1.6.1.	Studienkollektiv	19
3.1.6.2.	Vergleich der Gruppen im Studienkollektiv	19
3.1.6.3.	Statistische Methoden	20
4.	Ergebnisse	21
4.1.	Übersicht der Patientendaten	21
4.1.1.	Epidemiologische Daten der Gruppe A	21
4.1.2.	Epidemiologische Daten der Gruppe B	22
4.1.3.	Epidemiologische Daten der Gruppe C	23
4.2.	Vergleich der Messdaten in den Einzelgruppen	24

4.2.1.	Fetale Herzfrequenz in den Einzelgruppen	24
4.2.2.	PVIV in den Einzelgruppen	25
4.2.3.	PIV in den Einzelgruppen	26
4.3.	Patientendaten nach Aggregation	26
4.3.1.	Mittlere fetale Herzfrequenz in den Gruppen A, B und C	27
4.3.2.	Differenzen der PVIV-Werte in den Gruppen A, B und C	27
4.3.3.	Differenzen der PIV-Werte in den Gruppen A, B und C	27
4.3.3.1.	Deskriptive statistische Daten von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C	28
4.3.3.2.	Boxplot-Darstellung von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C	29
4.4.	Deskriptive Statistik der Konfounder	30
4.5.	Parameterschätzer	32
4.6.	Test der Zwischenssubjekteffekte	33
4.7.	Schätzer der Randmittel	35
4.8.	Vergleich der Randmittel	36
4.9.	Korrelationen nach Pearson im Gesamtkollektiv	37
5.	Diskussion	38
5.1.	Anwendung des Ductus venosus während der Schwangerschaft	38
5.2.	Studienlage bzgl. Blutflussmuster des Ductus venosus während der normalen Geburt	38
5.3.	Studienlage bzgl. Blutflussmuster des Ductus venosus Während der pathologischen Geburt	39
5.4.	Wahl der Untersuchungsparameter	40
5.5.	Untersuchungen in den Untergruppen des Studienkollektivs	40
5.6.	Vergleich der Untergruppen des Studienkollektivs	41
5.7.	Ausblick	44
6.	Zusammenfassung	45
7.	Anhang	47
7.1.	Abbildungen zu Kapitel 4	47
7.1.1.	Abbildungen der mittleren Herzfrequenzen der Gruppen A, B und C	47
7.1.2.	Abbildungen der Differenzen der PVIV-Werte in den Gruppen A, B und C	49

7.1.3.	Abbildungen der Differenzen der PIV-Werte in den Gruppen A, B und C	51
7.1.4.	Boxplot-Darstellung von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C	53
8.	Literatur	56
9.	Danksagung	65
10.	Lebenslauf	66

1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aa	Arteriae
CTG	Kardiotokogramm
DVI	Ductus venosus Index
HF	Herzfrequenz des Feten
HFmean	Mittlere Herzfrequenz des Feten
KI	Konfidenzintervall
MBU	Mikroblutanalyse
PDA	Periduralanästhesie
PIV	Pulsatility index for veins
PIVdiff	Differenz der PIV-Werte
PVIV	Peak velocity index for veins
PVIVdiff	Differenz der PVIV-Werte
SSW	Schwangerschaftswoche
V.	Vena
vv	Venae

2. Einleitung

Aktuell wird das Kardiotokogramm (CTG) bei fast allen Geburten zur Kontrolle der fetalen Herzaktion eingesetzt. Aus einem Cochrane Review (2) geht hervor, dass ein Vorteil nur in der Reduktion neonataler Krampfanfälle besteht, jedoch nicht in der Anzahl von Kindern, die neonatal intensiv betreut werden müssen oder perinatal versterben. Auch kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Rate an Kaiserschnitten und vaginal-operativen Entbindungen (81).

Als ergänzendes diagnostisches Mittel wird bei auffälligen oder nicht zu beurteilenden CTGs zur Ermittlung des Säure-Basen-Haushaltes des Feten eine fetale Mikroblutanalyse (MBU) aus der Kopfhaut des Kindes entnommen (65). Insgesamt sind jedoch bei der Anwendung der Mikroblutanalyse die Raten an sekundären Sectiones und vaginal-operativen Entbindungen angestiegen (65). Ferner handelt es sich hier um ein invasives Verfahren mit einem niedrigen, aber vorhandenen Verletzungspotenzial für den Feten.

2.1. Antenatale Anwendung der Dopplersonographie arterieller Gefäße

Vorgeburtlich hat sich die Farbdopplersonographie als Standardverfahren der fetalen Zustandsdiagnostik in den 80er und 90er Jahren etabliert. Zunächst rückten die arteriellen, umbilikalen und fetalen Gefäße in den Vordergrund; mit der Untersuchung der A. umbilicalis, der Aorta abdominalis und der A. cerebri media. Aktuell wird die Analyse der Blutflussmuster dieser Gefäße für die Zustandsbeurteilung des Feten während der Schwangerschaft, insbesondere bei Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, eingesetzt (9).

Neben den fetalen werden während der Schwangerschaft auch maternale Gefäße untersucht, Die Spektraldoppleranalyse der A. uterina wird antenatal zur Evaluation eines erhöhten Risikos für eine Präeklampsie oder eine intrauterine Wachstumsrestriktion während der Schwangerschaft eingesetzt (1, 4, 19, 51).

Konsequenterweise wurde versucht, diese antenatalen dopplersonographischen Methoden auch während der Geburt anzuwenden, in der Hoffnung ,die intrapartale Überwachung verbessern zu können (42).

2.2. Doppleruntersuchungen arterieller mütterlicher, umbilikaler und fetaler Gefäße während der Geburt

Analog zu der antenatalen Überwachung gibt es bei der Dopplersonographie während der Geburt die Möglichkeit, verschiedene arterielle Gefäße zu untersuchen. Das Blutflussprofil der aa uterinae ist bereits in einer Vielzahl von Studien beschrieben worden (15, 25, 30, 41, 77). Dabei wurde gezeigt, dass es während der Wehe zu einem signifikanten Abfall der uterinen Durchblutung kommt. Während der Diastole konnten bei intrauterinen Drücken von über 35 mmHg außerdem eine Flusstagnation (30) oder sogar ein reverser Blutfluss (77) beobachtet werden. Allerdings sind diese Blutflussmuster keine Marker für den aktuellen Zustand des Feten. Spektraldoppleranalysen der A. umbilicalis zeigten, dass sich die Blutflussgeschwindigkeiten in der A. umbilicalis bei normalem CTG während und außerhalb der Wehen nicht ändern (15, 30, 43, 57, 56).

Es kam jedoch bei Vorhandensein variabler Dezelerationen in der Hälfte der Fälle zu einem Anstieg des Widerstandes in der A. umbilicalis (67, 76, 85). Es sind zwei Formen variabler Dezelerationen zu unterscheiden (76). Zum einen zeigen sich Dezelerationen mit vorausgegangenem Anstieg des Gefäßwiderstandes in den Nabelschnurarterien. Zum anderen gibt es Dezelerationen ohne Änderung der Blutflussgeschwindigkeiten. Bei fetaler Hypoxie kann diese Reaktion jedoch gestört sein. In diesen Fällen folgt einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes die Herzfrequenzdezeleration (40).

Farrell und Kollegen haben mehrere Studien (17, 18, 22, 23, 56, 63, 68, 71) in einer Metaanalyse zusammengefasst. Sie konnten zeigen, dass die Dopplersonographie der A. umbilicalis unter der Geburt nicht sinnvoll ist, da sie keine Aussage über das perinatale Outcome erlaubt (24).

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten den Blutfluss in der A. cerebri media (20, 50, 52, 53, 72, 84, 87) während der Geburt. In drei Veröffentlichungen (50, 52, 53) konnte bei unauffälligem Kardiotokogramm (CTG) kein Unterschied zwischen Blutflussgeschwindigkeitsindizes der A. cerebri media während und außerhalb der Wehe festgestellt werden, während Ueno und Kollegen (84) einen signifikant erhöhten Gefäßwiderstand mit konsekutiv erniedrigten Indizeswerten in der A. cerebri media fanden.

Während der Eröffnungsphase konnte kein Unterschied zwischen Blutflussmustern der A. cerebri media von Feten mit normalem CTG und mit mittelschweren, variablen Dezelerationen gezeigt werden (87). Dagegen kommt es bei einem pathologischen CTG und verringerter Sauerstoffsättigung, verifiziert durch Pulsoximetrie, zu einem Absinken des zerebralen Gefäßwiderstandes bei unveränderten Blutflussmustern in der A. umbilicalis (72). In 2 Einzelfällen konnten Cynober und Kollegen (20) zeigen, dass es bei späten Dezelerationen der fetalen Herzfrequenz zu einem Absinken des cerebralen Gefäßwiderstandes kam. Trotz Persistenz der späten Dezelerationen normalisierten sich die Dopplerindizes in einem Fall. Dies wurde als Verlust der zerebrovaskulären Autoregulation gewertet (20). Trotz dieser Ansätze wurden die Messungen in der A. cerebri media nicht weiter verfolgt

2.3. Antenatale Anwendung der Dopplersonographie venöser Gefäße

Die Dopplersonographie des Ductus venosus wird schon seit vielen Jahren im Rahmen der Pränataldiagnostik eingesetzt.

Der Ductus venosus ist eine fetale Kurzschlussverbindung zwischen der Pfortader und der V. cava inferior. Bei gesunden Feten gelangt so etwa 50 % des Nabelvenenblutes direkt in die V. cava inferior. Dort vermischt es sich aufgrund der höheren Geschwindigkeit nicht mit dem Blut der V. cava inferior (66, 69) sondern fließt separat in den rechten Vorhof, kreuzt diesen und mündet schließlich über das Foramen ovale in den linken Vorhof. Damit repräsentieren die Blutflussmuster im Ductus venosus eher die linksventrikuläre kardiale Funktion.

Das Blut aus der V. cava inferior mündet ebenso im rechten Vorhof, wird aber aufgrund der niedrigen Geschwindigkeit passiv während der diastolischen Füllungsphase in den rechten Ventrikel transportiert. Es besteht also eine Trennung zwischen dem sauerstoffreichen Blut des Ductus venosus und dem sauerstoffarmen Blut in der V. cava inferior.

Aufgrund dieser Situation im fetalen Kreislauf können pathologische Blutflussmuster vor allem im Ductus venosus auf eine kardiale Belastung des Feten hinweisen.

Pathologische pulsatile Blutflussmuster im Ductus venosus konnten bei Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion nachgewiesen werden, die aufgrund einer Hypoxämie und Azidämie eine myokardiale Dysfunktion und erhöhte Nachlast aufwiesen (7, 8, 16, 32, 35, 37, 44, 64). Ferner können solche auffälligen Blutflussmuster bei Feten mit kardialer Dysfunktion aufgrund von fetalen Herzrhythmusstörungen und beim fetofetalen Transfusionssyndrom auftreten (31, 33, 47, 82, 88).

In einer Untersuchung von Gembruch et al. (34) wurden Feten mit isolierten pränatal diagnostizierten Herzfehlern, pränatal diagnostizierten Herzfehlern mit zusätzlichen Komplikationen (Hydrops fetalis, intrauterine Wachstumsrestriktion, Chromosomenanomalien, weitere extrakardiale Auffälligkeiten) hinsichtlich des dopplersonographisch ermittelten Index PVIV, gemessen in der V. cava inferior und im Ductus venosus, mit einer Kontrollgruppe gesunder Feten verglichen.

Hierbei zeigte sich, dass die Messungen des Ductus venosus und der V. cava inferior bei Feten mit isolierten angeborenen Herzfehlern keine hinreichenden Änderungen anzeigten und somit als Marker für ein Screening auf angeborene Herzfehler oder das Outcome dieser Feten unzuverlässig sind. Jedoch zeigten sich Auffälligkeiten im Blutfluss der venösen Doppler bei myokardialer Dysfunktion und Rechtsherzobstruktion.

Daher sind Doppleruntersuchungen der V. cava inferior und des Ductus venosus hilfreich zur Beurteilung der kardialen Funktion in der Verlaufsbeurteilung bei kardialen Anomalien. Bianco et al. (14) zeigte in einer Studie, dass pathologische Dopplerkurven des Ductus venosus während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft mit ungünstigem perinatalen Outcome bei Feten mit kongenitalem Herzfehler vergesellschaftet sind.

Im Laufe der Schwangerschaft nimmt normalerweise physiologisch der prozentuale Anteil des Blutflusses im Ductus venosus am Gesamtblutfluss in der Umbilikalvene ab (12, 45). Es konnte in verschiedenen Studien sowohl bei Tierföten als auch bei menschlichen Föten gezeigt werden, dass bei Hypoxie der Blutfluss im Ductus venosus zunimmt (78, 80).

Bei einer uteroplazentaren Insuffizienz ist der Gefäßwiderstand in der Umbilikalarterie erhöht. Je nach Schweregrad der Insuffizienz kann ein diastolischer Nullfluss, oder in sehr schweren Fällen ein diastolischer Rückfluss verzeichnet werden. Ein Anstieg der Indizes zur Beurteilung der venösen Gefäße (S/D-Ratio, PVIV, PIV) entspricht einer Erhöhung des zentralvenösen Druckes bei beginnender kardialer Dekompensation. Dies lässt sich als vermehrter Rückfluss in der Vorhofsystole darstellen. Als Ursache kommt zum Beispiel eine eingeschränkte ventrikuläre Funktion des Herzens in Frage. Durch die Messung der venösen Gefäße Vena cava inferior, der Lebervenen oder des Ductus venosus kann man so die kardiale Vorlast beurteilen.

Ein plötzlicher Pulsatilitätsanstieg im Ductus venosus kann einem auffälligen Kardiotokogramm vorausgehen (38). Es zeigten sich direkte Zusammenhänge von ansteigenden Blutflussgeschwindigkeiten im Ductus venosus und dem Voranschreiten einer Plazentainsuffizienz. Bei hohen Flussgeschwindigkeiten, gemessen im Zeitraum von < 72 Stunden vor der Geburt, ließ sich im postnatal begutachtetem Nabelschnurblut eine erhöhte Anzahl an Erythroblasten und eine verminderte Anzahl an Thrombozyten und Leukozyten bestimmen (59).

Somit ist die Dopplersonographie des Ductus venosus hilfreich bei der Entscheidung über den geeigneten Entbindungstermin bei Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion und fetaler Hypoxie. Hier zeigen sich Veränderungen der Kurvenform, schon bevor sich weitere messbare Auffälligkeiten andeuten (3, 70). Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten im Ductus venosus und perinatalen Outcomeparametern (Nabelarterien-pH, Base-Excess, Entwicklung einer intraventrikulären Blutung, Mortalität) (61). Eine Studie von Figueras et.al. (28) zeigte, dass abnorme Werte des Ductus venosus das Ereignis eines ungünstigen perinatalen Outcomes vorhersagt.

In einer weiteren Studie von Figueras et al. (29) wurden Veränderungen des Blutflusses im Ductus venosus bei wachstumsrestringierten Feten innerhalb einer Woche vor einer vorzeitigen Entbindung gemessen. Veränderungen der Blutflüsse von Umbilikalarterie, A. cerebri media und Aortenisthmus waren hier den Veränderungen im Ductus venosus vorausgegangen.

Die Veränderung des Ductus venosus-Blutfluss war hier dementsprechend das entscheidende Kriterium, welches im engsten zeitlichen Zusammenhang zur Entscheidung für eine unmittelbare Entbindung stand.

Fetale Wachstumsrestriktion führt zu einem verstärkten Shunt des Umbilikalvenenblutes durch den Ductus venosus auf Kosten der Leberdurchblutung (13). Dieser kompensatorische Effekt führt zu einer konstanten Durchblutung des fetalen zentralen Nervensystems und des Herzens bei intrauterinen Mangelzuständen.

Auch in einer Studie von Hernandez-Andrade et al. (39) wurde darauf hingewiesen, dass Veränderungen in den Blutflüssen der A. umbilicalis und der A. cerebri media pathologischen Dopplermustern im Ductus venosus im Rahmen einer hämodynamischen Verschlechterung von wachstumsrestringierten Feten vorausgehen.

Bei abnormen perinatalen Flusskurven des Ductus venosus waren die Komplikationen und die Mortalität deutlich höher als bei normalen Dopplerkurven. Auch bei wachstumsrestringierten Feten <10. Perzentile korrelierten pathologische Auffälligkeiten der fetalen venösen Doppler mit niedrigem Geburts-pH < 7,20 (8, 83). Eine Studie von Maiz et al. (54) zeigte einen deutlichen positiven Zusammenhang zwischen pathologischen Blutflussmustern des Ductus venosus und dem Auftreten von Aneuploidien (Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Turner-Syndrom). Somit sind Doppleruntersuchungen des Ductus venosus auch bei der Früherkennung von genetischen syndromalen Erkrankungen in der Früh-Schwangerschaft hilfreich.

In der pränatalen Diagnostik angeborener Vitien ist ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen abnormen Dopplerwerten und intrauterinen bzw. neonatalen Todesfällen beschrieben (6).

Reverse Flüsse im Ductus venosus zeigten sich bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel fetalen supraventrikulären Tachykardien. Diese waren nach medikamentöser Kardioversion normalisiert (31).

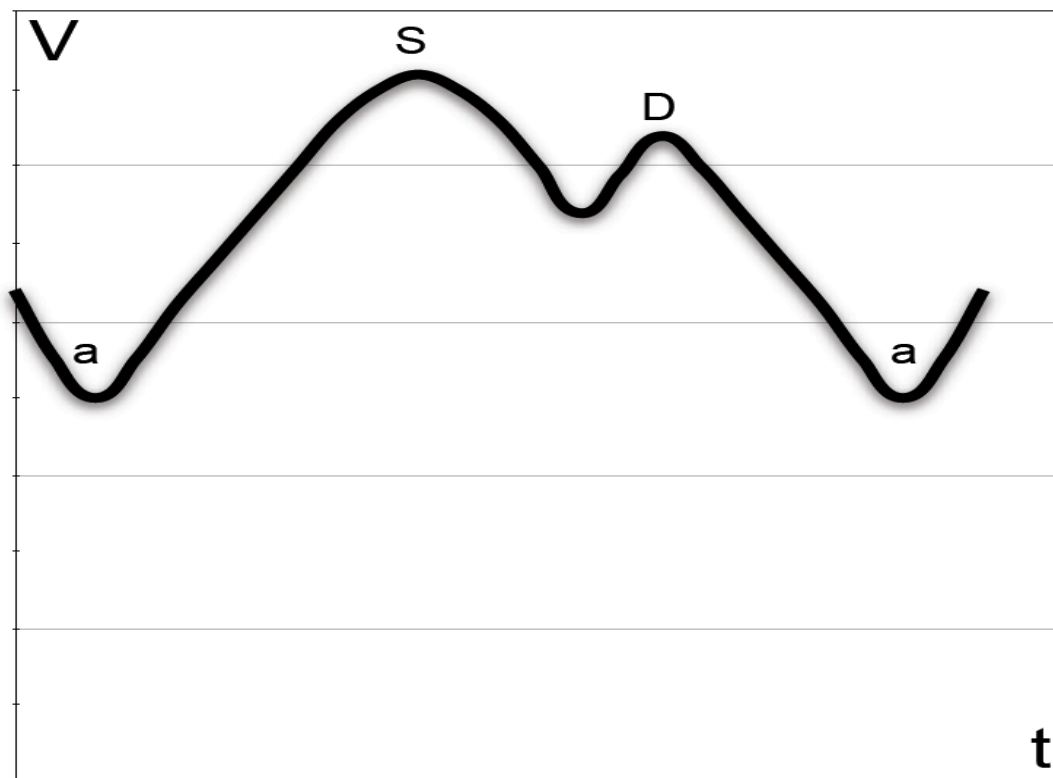
Tierexperimentell wurde von Makikallio et al. (55) ein pathologischer Anstieg der Pulsatilität des Ductus venosus bei hypoxämischen Schafsfeten nachgewiesen.

Auch auffällige fetale Ductus venosus-Dopplerwerte bei Müttern mit vorgeburtlich bekanntem Diabetes mellitus korrelierten mit ungünstigerem perinatalem Outcome (86).

In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse von Morris et al. (60) zeigte sich, dass die Dopplersonographie des Ductus venosus im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft eine sehr genaue Aussage über den Zustand des Feten treffen kann, insbesondere in Bezug auf die Vorhersehbarkeit der perinatale Mortalität bei Hochrisikoschwangerschaften mit Plazentainsuffizienz.

Die Beurteilung der Blutflussmuster venöser Gefäße basiert auf der Grundlage speziell entwickelter Indizes. Diese setzen den Blutfluss während der Systole, der Diastole und der Vorhofkontraktion in ein Verhältnis (36) (Abbildung 1).

Abb. 1: Blutflussmuster des Ductus venosus



S, Maximale Blutflussgeschwindigkeit während der Systole

D, Maximale Blutflussgeschwindigkeit während der Diastole

a, Maximale Blutflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion

Diese Indizes sind die S/D-Ratio, der Pulsatility index for veins (PIV) und der Peak velocity index for veins (PVIV) (Tabelle 1). Für den PIV wird auch noch Tamx, Durchschnittliche maximale Geschwindigkeit während eines Herzzykluses definiert.

Tab. 1: Blutflussindizes für den Ductus venosus (36)

S/D-Ratio	S/ D
PVIV (Peak velocity index for veins)	S-a/ D
PIV (Pulsatility index for veins)	S-a/ Tamx

Es zeigte sich, dass eine Veränderung dieser Indizes mit den Zustandsänderungen der Feten korreliert. Im Verlauf der letzten Jahre haben sich in der klinischen Anwendung der PVIV und der PIV durchgesetzt. Axt-Fliedner et al. (5) wies in einer Studie an 329 normalen Schwangerschaften nach, dass die Blutflussgeschwindigkeit im Ductus venosus zunimmt, während die Werte der gemessenen Indizes PVIV und PIV mit fortschreitendem Gestationsalter abnehmen. Auch Marcolin et al. (58) bestätigte diese Aussagen kürzlich in einer Studie an 60 unauffälligen Schwangerschaften.

Dies wurde von den Untersuchern als Hinweis auf die Reifung der linksventrikulären Funktion gedeutet. Da auffällige dopplersonographische Messwerte ein wichtiges Entscheidungskriterium im weiteren Schwangerschaftsverlauf darstellen, ist es sinnvoll, Referenzwerte für die physiologischen Messwerte im jeweiligen Gestationsalter zu generieren.

Mittlerweile wird die Spektraldopplersonographie der venösen Gefäße, insbesondere des Ductus venosus, in der Überwachung von Risikoschwangerschaften routinemäßig eingesetzt. Aufgrund der Limitationen der zuvor beschriebenen Überwachungsmethoden unter der Geburt (CTG, MBU, Spektraldopplersonographie der A. umbilicalis und der aa. uterinae) lag es nahe, auch die Spektraldopplersonographie der venösen Gefäße während der Geburt wissenschaftlich zu untersuchen.

2.4. Doppleruntersuchungen venöser Gefäße während der Geburt

Das venöse Gefäßsystem des Feten ist auch während der Geburt beurteilbar. Bei der Untersuchung der V. umbilicalis konnte gezeigt werden, dass sich die maximalen Blutflussgeschwindigkeiten bei normalem CTG während der Wehe nicht ändern oder niedriger sind als außerhalb der Wehe (21, 62).

Eine um mindestens 50% verringerte Blutflussgeschwindigkeit in der V. umbilicalis hatte variable Dezelerationen zur Folge (62). Beim Auftreten später Dezelerationen kam es auch zur Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit in der V. umbilicalis. Zusätzlich konnten jedoch Pulsationen mit minimalem Blutfluss während der Vorhofkontraktion beobachtet werden (62).

Messungen der Dopplerindizes PIV und PVIV des Ductus venosus während und außerhalb der Wehe unter der Geburt zeigten, dass sich die Messwerte signifikant voneinander unterscheiden. Während der Wehe sind die Messwerte signifikant höher (49, 73). Die Herzfrequenz zeigte keine signifikanten Unterschiede (49).

Unter der Geburt differieren die Flussgeschwindigkeiten im Ductus venosus während und außerhalb der Wehe. Während einer uterinen Kontraktion lassen sich deutlich höhere Geschwindigkeiten des Blutes messen (73).

2.5. Zielsetzung und Fragestellung

Heutzutage wird in der Geburtshilfe die Spektraldopplersonographie des Ductus venosus standardmäßig zur Diagnostik und Überwachung hämodynamisch relevanter Erkrankungen des Feten eingesetzt.

Auch unter der Geburt kann es zu hämodynamischen Veränderungen beim Feten kommen. Im Vorfeld wurden von dieser Arbeitsgruppe bereits Daten zum Ductus venosus-Blutfluss während der Geburt erarbeitet. Dabei wurden diese Daten von drei verschiedenen Untersuchern erhoben. Diese wurden nun in der vorliegenden Arbeit miteinander verglichen, um nachzuweisen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Messdaten der verschiedenen Untersucherguppen auszuschließen sind. Ziel der Arbeit war es, damit zu evaluieren, ob die Spektraldoppleranalyse des Ductus venosus eine reproduzierbare und damit real einsetzbare Methode in der fetalen Überwachung unter der Geburt ist.

3. Material und Methode

3.1. Population

3.1.1. Studienkollektiv

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät zu Lübeck genehmigt. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung konnten 90 schwangere Patientinnen, welche zwischen August 1999 und April 2004 in den Kreißaal der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck aufgenommen wurden, prospektiv in die Studie eingeschlossen werden. Diese Frauen bilden das Studienkollektiv.

Kriterien zum Einschluss waren ein Gestationsalter zwischen der vollendeten 37. und 42. Schwangerschaftswoche, normales altersentsprechendes Wachstum des Feten, normale Blutflussgeschwindigkeitsindizes in der arteriellen Dopplersonographie und ein unauffälliges CTG bei Aufnahme der Patientin in den Kreißaal

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften, Präeklampsie, Polyhydramnie, vorzeitigem Blasensprung, Anomalien und Beckenendlage des Feten.

3.1.2. Untersucher

Die Daten wurden von drei Untersuchern erhoben. S. D. verfügt über eine Erfahrung von mehr als sechs Monaten, M. K. von mehr als fünf Jahren und M. P. von mehr als sechs Monaten im Bereich pränatale Medizin. Die Patienten der jeweiligen Untersucher wurden in drei Vergleichsgruppen eingeteilt.

3.1.3. Untersuchungsmethode

Die Doppleruntersuchungen wurden mit hochauflösenden Farbdopplersonographieräten mit einem 4 MHz phased-array Schallkopf (Acuson XP128_{10ob} Acuson, Siemens, Erlangen) und einem 5 – 2 MHz curved-array Schallkopf (ATL HDI 5000; Advanced Technology Laboratories, Philips, Solingen) durchgeführt. Die CTG-Untersuchungen erfolgten mit einem CTG-Gerät der neuesten Generation (FetaCare^{SPT}, Kranzbühler, Solingen). Aufgrund von Interferenzen war ein Parallelbetrieb von Ultraschallgerät und CTG-Gerät allerdings nicht immer möglich, so dass kurzzeitig auf eine CTG-Aufzeichnung verzichtet werden musste.

3.1.4. Untersuchungszeitpunkt

Die dopplersonographischen Messungen der Blutflussgeschwindigkeitskurven des Ductus venosus wurden während der Geburt durchgeführt. Dabei wurden Messwerte während der Wehe und Messwerte außerhalb der Wehe erhoben.

3.1.5. Untersuchungsablauf

3.1.5.1. Darstellung des Ductus venosus im Studienkollektiv

Im Studienkollektiv wurde in der B- Bild Sonographie zunächst das Abdomen des Feten dargestellt. Prinzipiell gab es zwei mögliche Schnittebenen, die die Visualisierung des Ductus venosus erlaubten. In einem Transversalschnitt auf Höhe des intraabdominalen Anteils der V. umbilicalis wurde der Abgang des Ductus venosus aus der V. umbilicalis aufgesucht und farbdopplersonographisch dargestellt.

Alternativ konnte dies in einem Sagittalschnitt auch erreicht werden. Wenn möglich, wurde die sagittale Schnittebene bevorzugt, weil in dieser Einstellung der Abgang des Ductus venosus aus der V. umbilicalis und dessen Verlauf bis zur Einmündung in die V. cava inferior dargestellt werden kann. Mit dem Farbdoppler wurde dann der Ductus venosus aufgesucht. Dabei wurde das sog. Aliasing-Phänomen (Farbumschlag oberhalb des Nyquistlimits) ausgenutzt, um den Punkt mit der höchsten Blutflussgeschwindigkeit zu finden. Das Dopplergate wurde nun an dieser Stelle positioniert und die Blutflusskurven des Ductus venosus kontinuierlich während und außerhalb der Wehe dargestellt.

3.1.5.2. Dokumentation

Alle Untersuchungen wurden mittels angeschlossenem S-VHS-Videorekorder (Panasonic MD 830, Matsushita Electric Industry, Osaka, Japan) dokumentiert.

3.1.5.3. Auswertung der Studienkollektive

Die Auswertung der Flusskurven des Ductus venosus geschah im Anschluss an alle Untersuchungen. Die erhobenen Messwerte waren die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (S), die maximale diastolische Blutflussgeschwindigkeit (D), die Maximalgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion (a) und die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit des Herzzyklus' (Tamx). Aus den gemessenen Daten wurden zwei Indizes berechnet. Der Pulsatility Index for Veins (PIV) und der Peak Velocity Index for Veins (PVIV). Die jeweiligen Indizes berechnen sich wie folgt: $PIV = (S - a) / Tamx$; $PVIV = (S - a) / D$ (36). Außerdem berechneten wir aus den Spektraldopplerkurven die jeweilige Herzfrequenz.

Es wurden nur diejenigen Werte in die statistische Auswertung einbezogen, welche aus mindestens drei vollständigen Zyklen von Ductus venosus – Messungen gemittelt wurden. Die Messungen erfolgten jeweils während und außerhalb einer Wehe. Die Zuordnung erfolgte anhand des parallel geschriebenen CTGs.

Für die endgültige Auswertung der Daten wurden die Messwerte weiter zusammengefasst. Es wurden Differenzen aus den Werten während und außerhalb der Wehe gebildet, so dass für den PIV und den PVIV jeweils ein Wert zur Verfügung stand. Die fetale Herzfrequenz wurde aus den aggregierten Messwerten während und außerhalb der Wehe gemittelt.

Somit lagen schließlich pro Fötus jeweils ein Differenzwert für den PIV, den PVIV und die fetale Herzfrequenz vor.

Durch diese Reduktion der Daten wurde einem statistischen Übergewicht der Patientinnen mit vielen Messwerten gegenüber denen mit weniger Messwerten vorgebeugt.

3.1.6. Statistische Auswertung

3.1.6.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv wurde von uns in drei Gruppen eingeteilt, die den jeweiligen Patientinnen der drei Untersucher entspricht.

Gruppe A setzt sich aus 49 Patientinnen zusammen, die allesamt von M.K. untersucht wurden.

Gruppe B besteht aus 17 Patientinnen, welche von S.D. untersucht wurden.

In der Gruppe C befinden sich 24 Patientinnen, die von M.P. untersucht wurden.

3.1.6.2. Vergleich der Gruppen im Studienkollektiv

Um eine Übergewichtung zu vermeiden, wurden bei jedem Fall die Messwerte des PIV, PVIV und der HF während und außerhalb der Wehe gemittelt, bis jeweils ein Wert für den PIV, PVIV und die HF während und außerhalb der Wehe zur Verfügung stand. In den drei Gruppen wurde nun getestet, ob sich die Werte während und außerhalb der Werte voneinander unterschieden.

Für die weitere statistische Auswertung wurden für jeden Fall jeweils ein Mittelwert für die HF und eine Differenz der PIV- und PVIV-Werte während und außerhalb der Wehe gebildet, so dass pro Patientin jeweils ein HF-Wert (HFmean), ein PIV-Wert (PIVdiff) und ein PVIV-Wert (PVIVdiff) vorlagen. Diesen Mittelwert und die Differenzen verglichen wir bzgl. signifikanter untersucherabhängiger Unterschiede in den einzelnen Untergruppen, um zu evaluieren, ob die Angabe von Normwerten unabhängig vom Einzeluntersucher möglich sind.

3.1.6.3. Statistische Methoden

Für die Evaluation, ob sich die fetale Herzfrequenz, der PIV und PVIV während und zwischen der Wehe signifikant in den einzelnen Gruppen unterscheiden, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben eingesetzt.

Für die Gruppenvergleiche wurde untersucht, ob signifikante Untersuchereffekte unter Berücksichtigung der vier Konfounder (Einflussfaktoren) Alter, Schwangerschaftswoche, PDA und pH-Wert, bezüglich der Messungen von fetaler HF, PIV-Differenz und PVIV-Differenz auftraten. Die statistische Ausarbeitung wurde für jede Messung mit einer univariaten Varianzanalyse durchgeführt. Die abhängige Variable entsprach jeweils den Zielgrößen fetale HF, PVIV oder PIV. Als unabhängige Variablen gingen die Untersucher, sowie Alter, SSW, PDA und pH-Wert in die Untersuchung ein. Die Varianzanalyse ist ein Verfahren, welches die Wirkung einer (oder mehrerer) unabhängiger Variablen (Alter, SSW, pH-Wert, PDA, Untersucher) auf eine abhängige Variable (HF, bzw PVIV oder PIV) untersucht.

Um den Untersuchereffekt bestimmen zu können, ist es notwendig ihn um alle potentiellen Konfounder zu bereinigen, unabhängig davon ob ein Effekt signifikant ist oder nicht. Das bedeutet, jeder Untersucher muss Mütter mit gleichem mittlerem Alter, mittlerer SSW, mittlerem pH-Wert und gleicher PDA-Verteilung behandeln. Nur wenn man davon ausgehen kann, dass die untersuchten Mütter bezüglich der Konfounder homogen sind, ist sichergestellt, dass die auftretenden Mittelwertunterschiede auf Untersuchereffekte zurückzuführen sind. Durch die Korrelation nach Pearson wird die Wirkung der potentiellen Konfounder auf die Zielgrößen untersucht.

4. Ergebnisse

4.1. Übersicht der Patientendaten

4.1.1. Epidemiologische Daten der Gruppe A

Die von M.K. untersuchte Gruppe A bestand aus 49 Patientinnen. Die epidemiologischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Epidemiologische Daten der Gruppe A

N=49	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	28	4,43	29	18	35
Gravität	1,8	1,11	1	1	5
Parität	1,6	0,8	1	1	4
Schwangerschaftswoche	40,1	1,43	40	37,0	42,6
Entbindung spontan	39 (79,6%)				
Entbindung vaginal-operativ	4 (8,2%)				
Entbindung per Sectio	6 (12,2%)				
PDA	25 (51,0%)				
Apgar 1 Minute	9	0,53	9	7	10
Apgar 5 Minuten	10	0,27	10	9	10
Apgar 10 Minuten	10	0	10	10	10
Nabelschnur-pH	7,30	0,06	7,29	7,17	7,44
Geburtsgewicht des Kindes (g)	3466	507,83	3420	2500	5070

4.1.2. Epidemiologische Daten der Gruppe B

Die von S.D. untersuchte Gruppe B bestand aus 17 Patientinnen. Die epidemiologischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Epidemiologische Daten der Gruppe B

N=17	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	24,8	4,64	26	18	32
Gravität	1,9	1,26	1	1	5
Parität	1,6	0,9	1	1	4
Schwangerschaftswoche	39,8	1,5	40	36,0	41,6
Entbindung spontan	17 (100%)				
Entbindung vaginal-operativ	0 (0%)				
Entbindung per Sectio	0 (0%)				
PDA	8 (47,1%)				
Apgar 1 Minute	9	0,64	9	7	10
Apgar 5 Minuten	10	0,32	10	9	10
Apgar 10 Minuten	10	0,24	10	9	10
Nabelschnur-pH	7,32	0,06	7,31	7,22	7,43
Geburtsgewicht des Kindes (g)	3390	610	3230	2430	4800

4.1.3. Epidemiologische Daten der Gruppe C

Die von M.P. untersuchte Gruppe C bestand aus 24 Patientinnen. Die epidemiologischen Daten des Kollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Epidemiologische Daten der Gruppe C

N=24	Mittelwert	Standart- abweichung	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	27,7	4,95	27	18	36
Gravität	2,1	1,73	2	1	9
Parität	1,6	1,11	1	1	5
Schwangerschaftswoche	39,8	1,5	39	35,0	42,6
Entbindung spontan	21 (87,5%)				
Entbindung vaginal-operativ	0				
Entbindung per Sectio	3 (12,5%)				
PDA	9 (37,5%)				
Apgar 1 Minute	9	0,58	9	8	10
Apgar 5 Minuten	10	0,43	10	9	10
Apgar 10 Minuten	10	0	10	10	10
Nabelschnur-pH	7,34	0,05	7,34	7,27	7,47
Geburtsgewicht des Kindes (g)	3409	532,39	3355	2420	4440

4.2. Vergleich der Messdaten in den Einzelgruppen

4.2.1. Fetale Herzfrequenz in den Einzelgruppen

Statistisch zeigt sich kein signifikanter Unterschied der HF während und zwischen der Wehen in allen drei Gruppen (Tabelle 5).

Tab. 5: Median, range, Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau von HF während und außerhalb der Wehen

Wehen	Gruppe A n = 49		Gruppe B n = 17		Gruppe C n = 24	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
HF:						
Median	141	141	134	138	135	142
range	110-167	126-154	123-156	123-156	124-178	120-150
Mittelwert	139	141	137	140	139	139
SD	11.3	7.5	10.1	7.5	11.7	8.2
Signifikanz*	n.s.		n.s.		n.s.	

*, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben; HF, fetale Herzfrequenz; n.s, nicht signifikant

4.2.2. PVIV in den Einzelgruppen

Statistisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied des PVIV während und zwischen der Wehe in allen drei Gruppen (Tabelle 6).

Tab. 6: Median, range, Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau von PVIV während und außerhalb der Wehen

	Gruppe A n = 49		Gruppe B n = 17		Gruppe C n = 24	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
PVIV:						
Median	1.59	0.43	0.95	0.41	0.78	0.56
range	0.56-3.12	0.15-1.00	0.26-1.96	0.26-0.76	0.45-1.73	0.24-1.07
Mittelwert	1.68	0.47	0.95	0.43	0.85	0.57
SD	0.60	0.20	0.46	0.15	0.31	0.20
Signifikanz*	< 0.001		< 0.05		< 0.01	

*, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben; n.s, nicht signifikant; PVIV, peak velocity index for veins

4.2.3.PIV in den Einzelgruppen

Statistisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied des PIV während und zwischen der Wehe in allen drei Gruppen (Tabelle 7).

Tab. 7: Median, range, Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau von PIV während und außerhalb der Wehen

	Gruppe A n = 49		Gruppe B n = 17		Gruppe C n = 24	
PIV: Median	1.72	0.48	1.07	0.43	0.91	0.61
range	0.69-4.69	0.14-1.02	0.29-1.67	0.29-0.69	0.53-1.36	0.25-0.98
Mittelwert	1.91	0.51	1.02	0.46	0.88	0.61
SD	0.82	1.02	0.40	0.14	0.23	0.20
Signifikanz*	< 0.001		< 0.05		< 0.01	

*, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben; n.s, nicht signifikant; PIV, pulsatility index for veins

4.3. Patientendaten nach Aggregation

Diese Daten wurden weiter zusammengefasst. Da HF sich während und außerhalb der Wehen in allen Gruppen nicht signifikant unterschieden, wurde der Mittelwert aus den beiden Werten pro Fall gebildet. Für den PVIV und PIV wurden aufgrund der signifikanten Unterschiede während und außerhalb der Wehen Differenzen gebildet. Somit wurde jedem Fall eine mittlere HF (HFmean), eine PVIV-Differenz (PVIVdiff) und eine PIV-Differenz (PIVdiff) gebildet.

4.3.1. Mittlere fetale Herzfrequenz in den Gruppen A, B und C

In den Abbildungen 2a-c sind die HFmean der einzelnen Studiengruppen aufgeführt. Die jeweiligen Abbildungen (2a-c) befinden sich im Anhang ab Seite 47.

4.3.2. Differenzen der PVIV-Werte in den Gruppen A, B und C

In den Abbildungen 3a-c sind die Differenzen der Dopplerindizes PVIV (PVIVdiff) je nach Studiengruppe aufgeführt.

Die jeweiligen Abbildungen (3a-c) befinden sich im Anhang ab Seite 47.

4.3.3. Differenzen der PIV-Werte in den Gruppen A, B und C

In den Abbildungen 4a-c sind die Differenzen der Dopplerindizes PIV (PIVdiff) je nach Studiengruppe aufgeführt.

Die jeweiligen Abbildungen (4a-c) befinden sich im Anhang ab Seite 47.

4.3.3.1. Deskriptive statistische Daten von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C

In Tabelle 8a sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppe A angegeben.

Tab. 8a: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der HFmean, PVIVdiff und PIVdiff von Gruppe A

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HFmean	49	140	7,51	140	119	159
PVIVdiff	49	1,21	0,60	1,04	0,24	2,93
PIVdiff	49	1,39	0,79	1,21	0,32	3,91

In Tabelle 8b sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppe B angegeben.

Tab. 8b: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der HFmean, PVIVdiff und PIVdiff von Gruppe B

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HF	17	138	8,52	125	136	157
PVIV	17	0,53	0,41	0,53	-0,01	1,39
PIV	17	0,56	0,38	0,65	0,01	1,13

In Tabelle 8c sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppe C angegeben.

Tab. 8c: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der HFmean, PVIVdiff, PIVdiff von Gruppe C

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HF	24	139	8,52	139	122	160
PVIV	24	0,28	0,31	0,22	-0,11	1,34
PIV	24	0,27	0,24	0,24	-0,10	0,95

4.3.3.2. Boxplot-Darstellung von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C

In Abbildung 5a-c sind die Boxplots von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C dargestellt. Der Bereich in der Box entspricht den mittleren 50% der Messwerte. Sie wird durch das obere und untere Quartil begrenzt. Die Länge der Box entspricht der Streuung der Messwerte in Form des Interquartilsabstandes. Der durchgehende Strich innerhalb der Box entspricht dem Median. Jeweils die Hälfte der Daten liegen darüber, die andere Hälfte darunter.

Die jeweiligen Abbildungen (5a-c) befinden sich im Anhang ab Seite 47.

4.4. Deskriptive Statistik der Konfounder

Die Daten wurden nach den vier möglichen Konfoundern Alter, Schwangerschaftswoche, pH- Wert bei Geburt und Periduralanästhesie während der Geburt analysiert. In den Tabellen 9a-c sind diese mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum nach Gruppen aufgeführt.

Tab. 9a: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der Konfounder in Gruppe A

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	49	28	4,4	29	18	35
SSW	49	39,7	1,4	40	37	42
pH-Wert	49	7,30	0,06	7,29	7,17	7,44
PDA = nein	24					
PDA = ja	25					

Tab. 9b: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der Konfounder in Gruppe B

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	17	24,8	4,6	26	18	32
SSW	17	39,5	1,5	40	37	41
pH-Wert	17	7,32	0,06	7,31	7,22	7,43
PDA = nein	9					
PDA = ja	8					

Tab. 9c: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der Konfounder in Gruppe C

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	24	27,7	4,9	27	18	36
SSW	23	39,4	1,5	39	37	42
pH-Wert	24	7,34	0,05	7,34	7,27	7,47
PDA = nein	15					
PDA = ja	9					

In Tabelle 10 sind Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima und Maxima der Konfounder im Gesamtkollektiv zusammen mit den Werten für HFmean, PVIVdiff und PIVdiff aufgeführt.

Tab. 10: Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum der Konfounder

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HFmean	90	139	8	139	119	160
PVIVdiff	90	0,83	0,65	0,71	-0,11	2,93
PIVdiff	90	0,94	0,80	0,81	0,10	3,91
Alter (Jahre)	90	27,3	4,7	28	18	36
SSW	89	39,6	1,5	40	37	42
pH-Wert	90	7,31	0,06	7,31	7,17	7,47
PDA = nein	48					
PDA = ja	42					

PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

4.5. Parameterschätzer

In der Berechnung der Parameterschätzer wird die Hypothese getestet, dass der Regressionskoeffizient des jeweiligen Merkmals Null ist. In der Alternativhypothese gilt dies nicht. Schlussfolgerungen über die Genauigkeit des Regressionskoeffizienten lassen sich aus der oberen und unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls ziehen. In den Tabellen 11a-c sind die verschiedenen Parameterschätzer bzgl. der Zielgrößen HFmean (Tab. 11a), PVIVdiff (Tab. 11b) und PIVdiff (Tab. 11c) aufgeführt.

Tab. 11a: Parameterschätzer bzgl. der Zielgröße HFmean

Einflussgröße	Regressionskoeffizient	Standardfehler	T-Wert	Signifikanz	Untergrenze KI	Obergrenze KI
Unters. A	3,05	1,98	1,54	0,128	-0,90	7,00
Unters. B	0,72	2,47	0,29	0,772	-4,20	5,64
Unters. C	0,00					
Alter	-0,07	0,18	-0,39	0,701	-0,43	0,29
PDA=Ja	0,28	1,71	0,16	0,869	-3,11	3,68
pH-Wert	10,19	13,44	0,76	0,451	-16,55	36,94
SSW	-1,49	0,55	-2,69	0,009	-2,59	-0,39

KI, Konfidenzintervall; PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

Tab. 11b: Parameterschätzer bzgl. der Zielgröße PVIVdiff

Einflussgröße	Regressionskoeffizient	Standardfehler	T-Wert	Signifikanz	Untergrenze KI	Obergrenze KI
Unters. A	0,89	0,13	7,02	<0,001	0,64	1,14
Unters. B	0,32	0,16	2,04	0,044	0,01	0,64
Unters. C	0,00					
Alter	0,03	0,01	2,51	0,014	0,01	0,05
PDA=Ja	0,06	0,11	0,58	0,562	-0,15	0,28
pH-Wert	0,24	0,86	0,28	0,781	-1,47	1,95
SSW	0,10	0,04	2,77	0,007	0,03	0,17

KI, Konfidenzintervall; PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

Tab. 11c: Parameterschätzer bzgl. der Zielgröße PIVdiff

Einflussgröße	Regressionskoeffizient	Standardfehler	T-Wert	Signifikanz	Untergrenze KI	Obergrenze KI
Unters. A	1,11	0,15	7,21	<0,001	0,81	1,42
Unters. B	0,42	0,19	2,18	0,032	0,04	0,80
Unters. C	0,00					
Alter	0,04	0,01	2,88	0,005	0,01	0,07
PDA=Ja	0,20	0,13	1,52	0,133	-0,06	0,47
pH-Wert	1,15	1,05	1,10	0,274	-0,93	3,24
SSW	0,11	0,04	2,51	0,014	0,02	0,19

KI, Konfidenzintervall; PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

Aus den Tabellen 11a-c lässt sich entnehmen, dass die fetale Herzfrequenz (HF) gering aber signifikant vom Schwangerschaftsalter beeinflusst wird. Steigt das Schwangerschaftsalter um 1, sinkt HF um 1,49 (Tab. 11a).

Untersucher A und B beeinflussen signifikant PVIVdiff (Tab. 11b) und PIVdiff (Tab. 11c), in dem eine positive Korrelation besteht, während dies Untersucher C nicht tut. Wenn das Alter der Schwangeren und das Schwangerschaftsalter ansteigen, erhöhten sich auch PVIVdiff (Tab. 11b) und PIVdiff (Tab. 11c) zwar gering, aber signifikant.

4.6. Test der Zwischensubjekteffekte

Mit dem Test der Zwischensubjekteffekte werden die Einflüsse der einzelnen Merkmale (Untersucher, Alter, SSW, pH-Wert) auf die Zielgröße (HFmean, PIVdiff, PVIVdiff) untersucht (Tabelle 12a-c). Da von einer Patientin aus der Gruppe C die SSW unbekannt ist wurde mit 89 Fällen gerechnet.

EtaQuadrat ist die empirische Effektstärke. Sie ist ein Maß für die Stärke des Einflusses. Die Schärfe ist ein Maß für die Teststärke des empirischen Effektes. Das bedeutet, wenn ein Einfluss signifikant nachgewiesen wird (Signifikanz < 0,05), dann ist der empirische Effekt ((EtaQuadrat) erwiesen.

Tab. 12a: Test der Zwischensubjekteffekte bzgl. Zielgröße HFmean

Einflussgröße	Freiheits-Grade	F-Wert	Signifikanz	Eta Quadrat	Schärfe
SSW	1	7,22	0,009	0,08	0,76
Untersucher	2	1,37	0,259	0,03	0,29
pH-Wert	1	0,57	0,451	0,01	0,12
Alter	1	0,15	0,701	0,00	0,07
PDA	1	0,03	0,869	0,00	0,05

PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

Tab. 12b: Test der Zwischensubjekteffekte bzgl. Zielgröße PVIVdiff

Einflussgröße	Freiheits-Grade	F-Wert	Signifikanz	Eta Quadrat	Schärfe
Untersucher	2	26,59	< 0,001	0,39	1,00
SSW	1	7,65	0,007	0,09	0,78
Alter	1	6,29	0,014	0,07	0,70
PDA	1	0,34	0,562	0,00	0,09
pH-Wert	1	0,08	0,781	0,00	0,06

PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

Tab. 12c: Test der Zwischensubjekteffekte bzgl. Zielgröße PIVdiff

Einflussgröße	Freiheits-Grade	F-Wert	Signifikanz	Eta Quadrat	Schärfe
Unters	2	27,82	< 0,001	0,40	1,00
Alter	1	8,29	0,005	0,09	0,81
SSW	1	6,28	0,014	0,07	0,70
PDA	1	2,31	0,133	0,03	0,32
pH-Wert	1	1,21	0,274	0,01	0,19

PDA, Periduralanästhesie; SSW, Schwangerschaftswoche

In dieser Analyse zeigt sich das gleiche Bild wie in den Tabellen 11a-c. Einfluss auf die Zielgröße HFmean übt nur die Schwangerschaftswoche aus, bei PIVdiff und PVIVdiff sind das der Untersucher, das Alter der Schwangeren und die Schwangerschaftswoche (Tabelle 12a-c).

4.7. Schätzer der Randmittel

In der Tabelle 13, Schätzer der Randmittel, wurden die Untersuchergruppen bezüglich einer Zielgröße analysiert. Die verbleibenden Effekte wurden herausgerechnet. Es entstand also jeweils ein effektbereinigter Mittelwert.

Tab. 13: Schätzer der Randmittel

Gruppe	Zielgröße	Mittelwert	Standard- fehler	Untergrenze KI	Obergrenze KI
A	HFmean	140	1,1	138	142
B	HFmean	138	1,9	134	142
C	HFmean	137	1,6	134	140
A	PVIVdiff	1,18	0,07	1,04	1,32
B	PVIVdiff	0,61	0,12	0,37	0,85
C	PVIVdiff	0,29	0,10	0,08	0,49
A	PIVdiff	1,37	0,09	1,20	1,54
B	PIVdiff	0,67	0,15	0,38	0,96
C	PIVdiff	0,25	0,13	0,00	0,50

KI, Konfidenzintervall

4.8. Vergleich der Randmittel

In der Tabelle 14, Vergleich der Randmittel, werden die verschiedenen Untersuchergruppen gegeneinander getestet. Für die Statistik wurde die Differenz der Mittelwerte verwendet (z.B. $A - B = 140 - 138 = 2,33$). Bei einer Signifikanz kleiner als 0,05 muss die Hypothese, dass die Differenz der Mittelwerte Null ist, zugunsten der Alternativhypothese, dass dies nicht gilt, verworfen werden.

Tab. 14: Vergleich der Randmittel

Gruppe 1	Gruppe 2	Zielgröße	Mittlere Differenz der Mittelwerte	Standardfehler	Signifikanz	Untergrenze KI	Obergrenze KI
A	B	HFmean	2,33	2,20	0,647	-3,04	7,70
A	C	HFmean	3,05	1,98	0,337	-1,78	7,88
B	C	HFmean	0,72	2,47	0,988	-5,31	6,75
A	B	PVIVdiff	0,57	0,14	< 0,001	0,22	0,91
A	C	PVIVdiff	0,89	0,13	< 0,001	0,58	1,20
B	C	PVIVdiff	0,32	0,16	0,127	-0,06	0,71
A	B	PIVdiff	0,69	0,17	< 0,001	0,27	1,11
A	C	PIVdiff	1,11	0,15	< 0,001	0,74	1,49
B	C	PIVdiff	0,42	0,19	0,093	-0,05	0,89

KI, Konfidenzintervall

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, dass sich die PVIVdiff- und die PIVdiff- Werte von Untersucher A nach Ausschluss von Konfoundern signifikant von denen der Untersucher B und C unterscheiden. Die Werte von Untersucher B und C unterscheiden sich nicht voneinander. Bezüglich HFmean gibt es keine Unterschiede zwischen den Untersuchern.

4.9. Korrelationen nach Pearson im Gesamtkollektiv

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse nach der Korrelation nach Pearson , bei der Zusammenhänge der Merkmale verglichen werden.

Tab. 15: Korrelation nach Pearson im Gesamtkollektiv

Zielgröße	Einflussgröße	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Anzahl
HFmean	SSW	-0,277	0,009	89
HFmean	Alter	-0,077	0,473	90
HFmean	pH-Wert	0,065	0,544	90
PVIVdiff	SSW	0,288	0,006	89
PVIVdiff	Alter	0,274	0,009	90
PVIVdiff	pH-Wert	-0,193	0,068	90
PIVdiff	Alter	0,279	0,008	90
PIVdiff	SSW	0,266	0,012	89
PIVdiff	pH-Wert	-0,145	0,173	90

SSW, Schwangerschaftswoche

Es zeigt sich eine negative Korrelation von HFmean mit dem Schwangerschaftsalter. PVIVdiff und PIVdiff zeigen jeweils eine positive Korrelation mit dem Schwangerschaftsalter und dem mütterlichen Alter.

5. Diskussion

5.1. Anwendung des Ductus venosus während der Schwangerschaft

Die Blutflussgeschwindigkeiten des Ductus venosus im Verlauf der Schwangerschaft wurden schon vielseitig untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass sich die Flusskurven bei kardialer Dysfunktion (31, 33, 47, 82, 88), bei einer fetalen Hypoxämie (11, 26, 27, 46, 78, 79, 70) aber auch bei einem Gestationsdiabetes (86) deutlich verändern und mittlerweile auch Einfluss auf das geburtshilfliche Management haben.

5.2. Studienlage bzgl. Blutflussmuster des Ductus venosus während der normalen Geburt

Die Studienlage bzgl. der Blutflussmuster des Ductus venosus während der Geburt ist spärlich. Zu begründen ist dies durch die anspruchsvolle Messmethode, die schon außerhalb der Geburt schwierig ist und in der Situation unter der Geburt eine noch größere Herausforderung darstellt. Deswegen gibt es weltweit nur zwei Arbeitsgruppen, die sich mit dem Thema befasst haben. In einer ersten Arbeit konnte von unserer Arbeitsgruppe in einer Studie gezeigt werden, dass die Methode prinzipiell unter der Geburt anwendbar ist (48). Dabei gelang es in 92 % der Fälle (24/ 26) den Ductus venosus während und zwischen der Wehen farbdopplersonographisch darzustellen und Spektraldopplerkurven abzuleiten.

In einer weiterführenden Studie konnte die gleiche Arbeitsgruppe anhand von 78 Feten unter der Geburt Normkurven für den PVIV und PIV des Ductus venosus während der Wehe und zwischen den Wehen aufstellen (49).

Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Blutflussmuster während der Wehen und zwischen den Wehen hochsignifikant voneinander unterscheiden.

In der Wehe kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Pulsatilität des Ductus venosus, d.h. der Blutfluss während der Vorhofkontraktion (a-Welle) nimmt deutlich ab. Dies führt zur Erhöhung der PVIV- und PIV-Werte.

2006 publizierten Szunyogh und Kollegen eine Studie, in der sie in 20 Fällen versuchten, ebenfalls Blutflussmuster des Ductus venosus während der Geburt zu erheben, was in 16 Fällen gelang. Dabei konnte gezeigt werden, dass auch in diesem kleinen Kollektiv die Pulsatilität der Blutflussmuster des Ductus venosus während der Geburt signifikant ansteigt (73).

5.3. Studienlage bzgl. Blutflussmuster des Ductus venosus während der pathologischen Geburt

Eigentlich gibt es nur einen Fallbericht, der zeigt, dass bei langanhaltender Bradykardie des Feten im Rahmen einer Dauerkontraktion unter der Geburt, die Pulsatilität des Blutflusses im Ductus venosus ansteigt (74).

Die gleiche Arbeitsgruppe hat den Blutfluss im Ductus venosus während der Geburt isoliert zwischen den Wehen untersucht. In ihrer Studie von 81 Frauen unterteilten sie diese in eine Gruppe mit normalen Wehen (n = 51) und in eine Gruppe mit vorzeitigem Blasensprung und/ oder grünem Fruchtwasser (n = 30). Diese zweite Studiengruppe zeigte eine signifikant höhere Pulsatilität im Ductus venosus mit konsekutiv erhöhten Indexwerten (PIV, DVI) und reduziertem Blutfluss während der a-Welle.

Allerdings unterschied sich das Outcome beider Gruppen nicht voneinander, so dass momentan noch keine klinische Konsequenz aus den erhobenen Daten gezogen werden kann (75).

5.4. Wahl der Untersuchungsparameter

Für die Untersuchung kamen eigentlich nur Indizes wie der PVIV und PIV in Frage. Aufgrund der eingeschränkten Untersuchungsbedingungen war eine Darstellung des Ductus venosus mit einem Winkel zum Dopplerstrahl $< 10^\circ$ in der Regel nicht möglich. Somit schieden absoluten Messungen aus. Szunyogh und Kollegen (73) verwendeten auch Einstrahlwinkel bis zu 30° und berechneten aus den Dopplerflussprofilen des Ductus venosus absolute Geschwindigkeiten. Damit ließen sie eine Abweichung von etwa 13 % zu, was eigentlich nicht akzeptabel ist. Bei einer schon an sich schwierigen Untersuchungsmethode erscheint demnach die Verwendung von absoluten Geschwindigkeiten für die Beurteilung der Flusskurven zur Zeit nicht sinnvoll.

5.5. Untersuchungen in den Untergruppen des Studienkollektivs

Analog zu den Untersuchungen von Szunyogh und Kollegen (73) haben wir auch die einzelnen Untergruppen A bis C überprüft und konnten auch in unserem Kollektiv bestätigen, dass ein signifikanter Unterschied der PVIV- und PIV-Werte zwischen und außerhalb der Wehe auch in kleineren Gruppen vorhanden ist.

Ferner ließ sich auch hier nachweisen, dass die fetale Herzfrequenz sich während und außerhalb der Wehe nicht verändert. Dies schließt einen Einfluss der Herzfrequenz auf die Indizes aus. Denn eine Erniedrigung der fetalen Herzfrequenz während der Wehe verlängert vor allem die diastolische Füllungsphase und würde zu einer Erniedrigung der a-Welle führen.

Diese Erhöhung der Pulsatilität wäre eine mögliche Erklärung für den Anstieg des PVIV und PIV und konnte in unserem Kollektiv ausgeschlossen werden.

Diesen Zusammenhang konnten Szunyogh und Kollegen in einem Fallbericht, wo sie Blutflusskurven des Ductus venosus während einer langanhaltenden Bradykardie darstellten, eindrucksvoll belegen (74).

In der Darstellung der PVIV- und PIV- Werte in den Einzelgruppen war schon ersichtlich, dass sich die Werte während der Wehe unterschieden, während zwischen den Wehen diese Werte auf einem ähnlichen Niveau lagen. Dies deckt sich auch mit der Aussage von Szunyogh und Kollegen (73).

5.6. Vergleich der Untergruppen des Studienkollektivs

Szunyogh et al. (73) berichteten darüber, dass sich die Indizes während der Wehe in seiner Studie wesentlich weniger erhöhen würden, als in unseren Studien. Dies nahmen wir zum Anlass, eine detaillierte Analyse der Untergruppen vorzunehmen. Aus unserem Datenpool konnten wir 90 Untersuchungen während der Geburt drei verschiedenen Untersuchern zuordnen. Dabei verwendeten wir die mittlere Herzfrequenz (HFmean), da wir zuvor zeigen konnten, dass sich die HF während der Wehe nicht verändert. Ferner bildeten wir PVIVdiff und PIVdiff zum weiteren Vergleich. Aus den epidemiologischen Daten haben wir mögliche Konfounder herausgefiltert und auf einen möglichen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse untersucht. Wir konnten zeigen, dass HFmean nur vom Gestationsalter beeinflusst wird. Je weiter die Schwangerschaft ist, desto – zwar geringgradig - aber signifikant niedriger ist die HFmean. Dies deckt sich mit dem allgemeinen Wissen, dass während der gesamten Schwangerschaft die fetale Herzfrequenz graduell abnimmt.

Dieser Effekt lässt sich auch in unserem Kollektiv nachweisen, da die Spannweite der Untersuchungszeitpunkte immerhin fünf Schwangerschaftswochen beträgt. Die HFmean wurde nicht beeinflusst durch verschiedene Untersucher.

Ein geringer, aber statistisch signifikanter Effekt zeigte sich auch für das mütterliche Alter und die Schwangerschaftswoche auf PVIVdiff und PIVdiff. Eine Erklärung, warum dies nachweisbar ist, konnten wir nicht finden. Signifikante Einflussgrößen auf die Zielparameter PVIVdiff und PIVdiff waren auch Untersucher A und B, während Untersucher C keinen Einfluss hatte.

In einer Folgeanalyse haben wir zeigen können, dass sich nach Elimination aller Konfounder die PVIVdiff- und PIVdiff- Werte von Untersucher A signifikant von Untersucher B und C unterschieden, nicht aber die von Untersucher B und C untereinander. Aufgrund dieser Unterschiede haben wir nochmals die letzten zehn Fälle durch Untersucher A, mit der größten pränatalmedizinischen Erfahrung, beurteilen lassen. Die Dokumentation der Blutflusskurven des Ductus venosus waren alle ohne Beanstandung. Damit konnte sicher gestellt werden, dass die Messung im richtigen Gefäß und im richtigen Gefäßabschnitt erfolgt ist. Dies ist immer eine potenzielle Fehlerquelle. Das Messfenster zur Darstellung ist sehr klein, der optimale Punkt innerhalb des Gefäßes muss genau getroffen werden. Ein Verrutschen des Dopplerfensters verursacht eine deutliche Veränderung der Darstellung der Blutflusskurven, selbst wenn das Messfenster sich immer noch im Ductus venosus befindet. Noch größere Fehler können passieren, wenn das Dopplerfenster in ein anderes Gefäß, zumeist die V. hepatica sinistra, dass ein ganz anderes physiologisch pulsatile Blutflussmuster aufweist, rutscht (5)

Die wahrscheinlichste Erklärung für die höheren Werte von PVIVdiff und PIVdiff von Untersucher A ist ein unterschiedlicher Messzeitpunkt während der Wehe. Szunyogh et al. (73) hat in seiner Arbeit zu Beginn der Wehe gemessen. Wir hingegen, haben versucht während der Wehenakme zu messen. Dies erschien sinnvoll, da das Wehenmaximum besser zu definieren ist.

Ferner lagen zu Beginn unserer Studie keine anderen Daten diesbzgl. vor und wir wollten natürlich den größten Unterschied im Geburtsverlauf darstellen, der logischerweise zwischen der Mitte der Wehenpause (maximale Entspannung der Uterusmuskulatur) und dem Wehenmaximum (maximale Anspannung besteht). Zur Definition dieses Punktes nimmt man entweder die zeitliche Mitte zwischen zwei Wehenpausen, oder man lässt parallel ein CTG mitlaufen. Letzteres haben wir in der Regel durchgeführt. Dies wird bei Szunyogh und Kollegen (73) in ihrer Studie nicht angegeben. So bleibt unklar wie diese Arbeitsgruppe ihren optimalen Messzeitpunkt zum Wehenbeginn definiert haben.

Mit dieser Wahl des Messzeitpunktes während der Wehe lassen sich auch die Unterschiede in unserem Kollektiv erklären. Die höheren PVIVdiff- und PIVdiff- Werte lassen darauf schließen, dass Untersucher A im Durchschnitt näher im Bereich der Wehenakme gemessen hat als Untersucher B und C, denn es ist anzunehmen dass bei steigenden uterinen Drücken die Pulsatilität und somit die PVIVdiff- und PIVdiff- Werte ansteigen. Eine eindeutige Zuordnung zum CTG war nicht immer möglich, da einerseits eine Ableitung – bedingt durch Interferenzen – manchmal nicht gelang und andererseits gerätebedingt eine vollständige Synchronisierung der CTG- und der Ultraschalluhr und damit exakte Zuordnung nicht immer möglich war.

5.7. Ausblick

Solange es keine automatische Angleichung von CTG und Ultraschall gibt – analog zur der postnatalen Möglichkeiten mit Anschluss eines EKGs an das Sonographiegerät für eine EKG-getriggerte Echokardiographie – könnten als Alternative zwischen den Wehenpausen die höchsten PVIVdiff- und PIVdiff- Werte zur Analyse herangezogen werden. Dafür wäre allerdings eine kontinuierliche Ableitung der Blutflusskurven des Ductus venosus notwendig, was wiederum sehr schwierig ist.

Aufgrund dieser technischen Schwierigkeiten bleibt die Anwendung der Methode auch in Zukunft schwierig, solange sich der Untersuchungsablauf nicht weiter standardisieren lässt. Vor weiteren Studien muss zunächst eine Möglichkeit gefunden werden, die Blutflussmuster des Ductus venosus exakt der jeweiligen Wehenphase zuzuordnen.

Betroffen von dieser großen Schwankungsbreite sind allerdings nur die Blutflussindizes des Ductus venosus während der Wehe. Außerhalb der Wehen, d.h. auch während der antenatalen Überwachung, ist die Methode sehr gut reproduzierbar.

6. Zusammenfassung:

Das Kardiotokogramm (CTG) wird in fast allen Fällen zur Überwachung der Geburt eingesetzt und stellt damit den sog. „Goldstandard“ dar. Aufgrund der hohen falsch-positiv Rate müssen zusätzliche diagnostische Methoden hinzugezogen werden, wenn das CTG Auffälligkeiten zeigt. Trotzdem ist die Rate an sekundären Sectiones und vaginal-operativen Entbindungen über die Jahre angestiegen.

Die Untersuchung arterieller umbilikaler und fetaler Gefäße unter der Geburt konnte sich nicht durchsetzen. Nachdem sich die Blutflussmessungen venöser Gefäße, insbesondere des Ductus venosus, bzw. deren Indizes vorgeburtlich etabliert haben, hat unsere Arbeitsgruppe umfangreiche Studien zur Analyse der Blutflussmuster des Ductus venosus während der Geburt durchgeführt.

Im Vorfeld konnte gezeigt werden, dass sich der Widerstand während der Vorhofkontraktion, somit die Pulsatilität und demnach auch die Blutflussindizes während der Wehe hoch signifikant erhöht. Diese konnte auch von einer anderen Forschergruppe bestätigt werden. Uneinigkeit herrschte über das Ausmaß der Erhöhung.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun die Daten nach den drei verschiedenen Untersuchern aufgetrennt, analysiert und miteinander verglichen. In jeder einzelnen Untergruppe konnten die signifikanten Unterschiede während und außerhalb der Wehe bestätigt werden.

Für den Gruppenvergleich wurden die fetalen Herzfrequenzen und Indizes (PVIV und PIV) während und außerhalb der Wehe zusammengefasst, so dass für jeden Fall eine mittlere fetale Herzfrequenz (HFmean) und eine Differenz aus den Werten für PVIV und PIV während und außerhalb der Wehe (PVIVdiff und PIVdiff) zur Verfügung stand. Neben den Untersuchern als mögliche Einflussgröße wurden aus den epidemiologischen Daten vier weitere potenzielle Konfounder identifiziert (Alter der Schwangeren, Schwangerschaftsalter, pH-Wert bei Geburt und das Vorhandensein einer Periduralanästhesie).

Im Vergleich der Gruppen A, B und C konnte festgestellt werden, dass HFmean nur von der Schwangerschaftswoche beeinflusst wird, während PVIVdiff und PIVdiff vom Untersucher, dem Alter der Schwangeren und dem Schwangerschaftsalter beeinflusst wird.

Eliminiert man die Konfounder, lässt sich nachweisen, dass sich die PVIVdiff- und PIVdiff-Werte von Untersucher A signifikant von denen der Untersucher B und C unterscheiden, während dies bei Untersucher B zu C nicht der Fall ist. Bei HFmean gibt es keine Unterschiede zwischen den Untersuchern.

Erklären kann man diesen Unterschied zwischen den Messwerten mit einem unterschiedlichen Messzeitpunkt. Untersucher A hat zum Zeitpunkt der Wehenakme, an dem die uterinen Drücke am höchsten sind, die Messungen durchgeführt, während die anderen Untersucher eher zu Wehenbeginn oder -ende gemessen haben. Allerdings ist es aufgrund der eingeschränkten technischen Möglichkeiten im zeitlichen Abgleich des CTGs mit den Spektraldopplerkurven aus dem Ultraschallgerät momentan schwierig, einen standardisierten, reproduzierbaren Untersuchungsaufbau zu erreichen. Erst wenn dieses Problem zufriedenstellend gelöst ist, könnten weitere Studien, vor allem auch in pathologischen Kollektiven durchgeführt werden, um dann diese Methode auch in der Routine anwenden zu können.

7. Anhang: Abbildungen

7.1. Abbildungen zu Kapitel 4.

7.1.1. Abbildungen der mittleren Herzfrequenzen der Gruppen A, B und C (zu Kapitel 4.3.1.)

Abb. 2a: Mittlere fetale Herzfrequenz (HFmean) in der Gruppe A

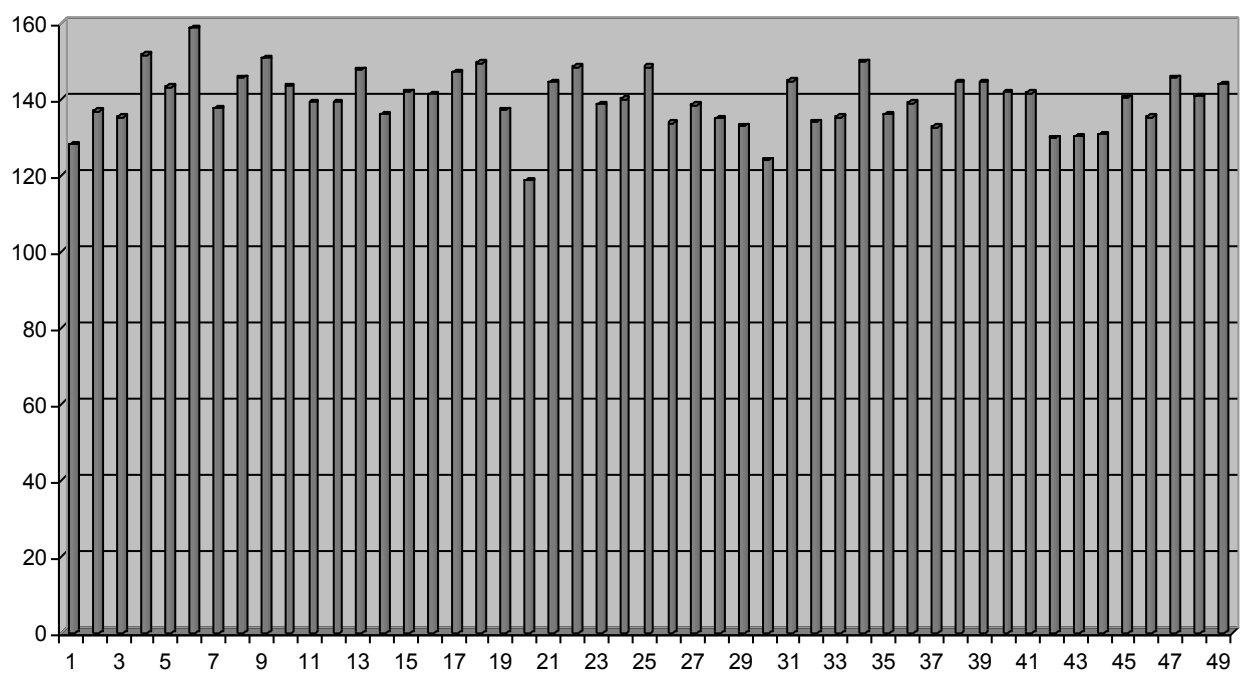


Abb. 2b: Mittlere fetale Herzfrequenz (HFmean) in der Gruppe B

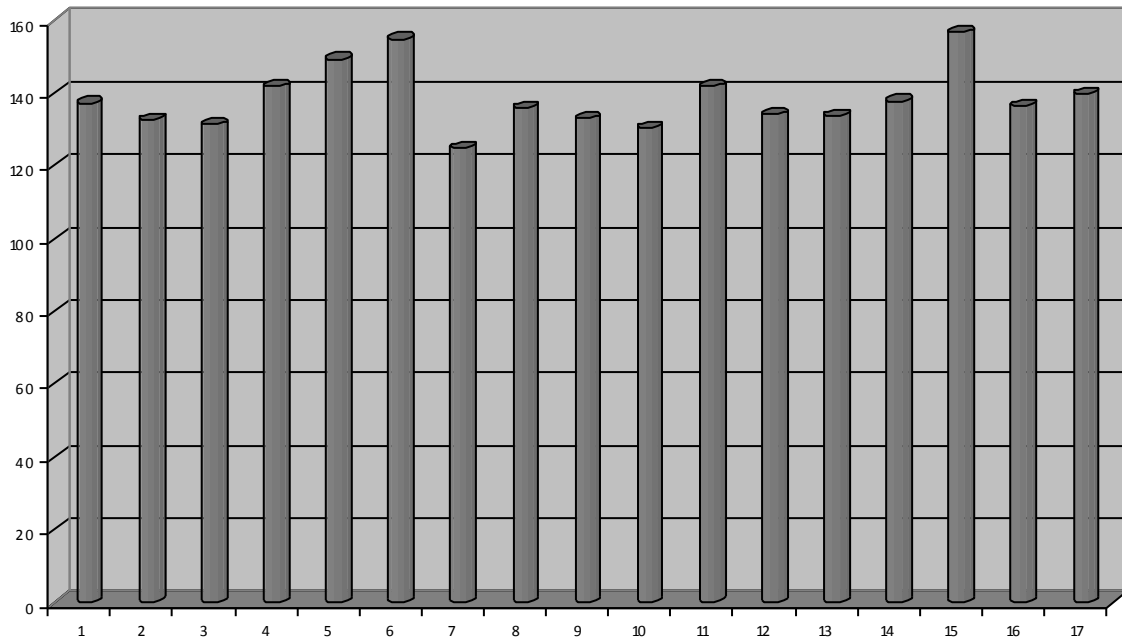
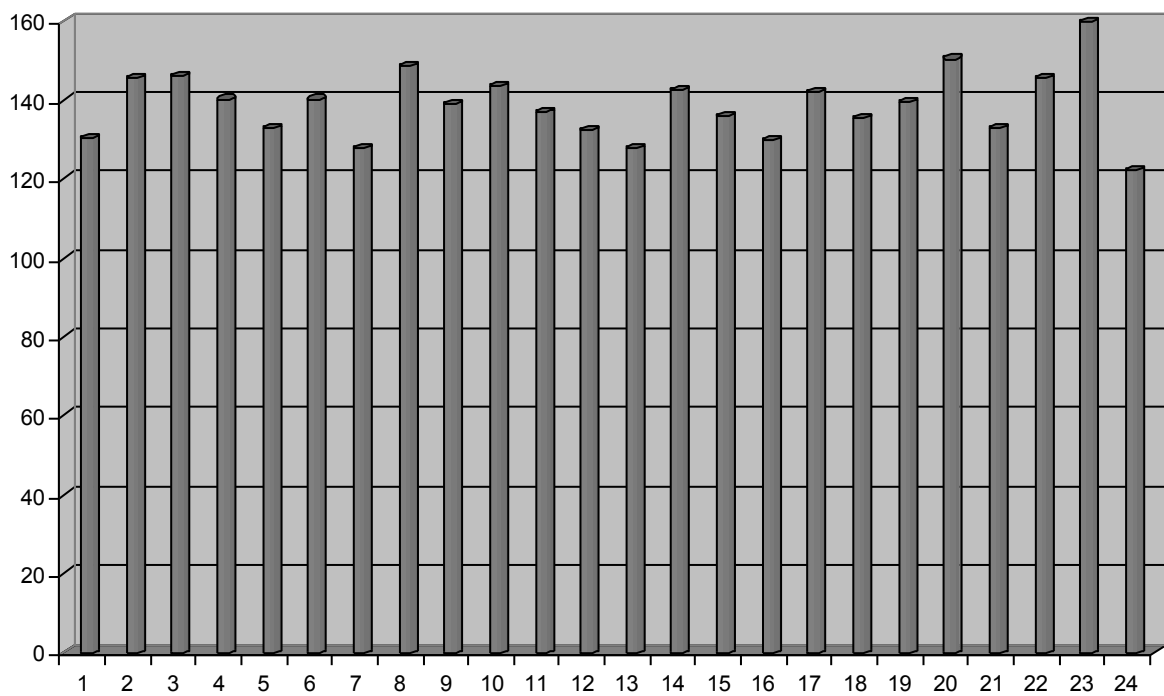


Abb. 2c: Mittlere fetale Herzfrequenz (HFmean) in der Gruppe C



7.1.2. Abbildungen der Differenzen der PVIV-Werte in den Gruppen A, B und C (zu Kapitel 4.3.2.)

Abb. 3a: Differenzen der PVIV-Messwerte (PVIVdiff) in der Gruppe A

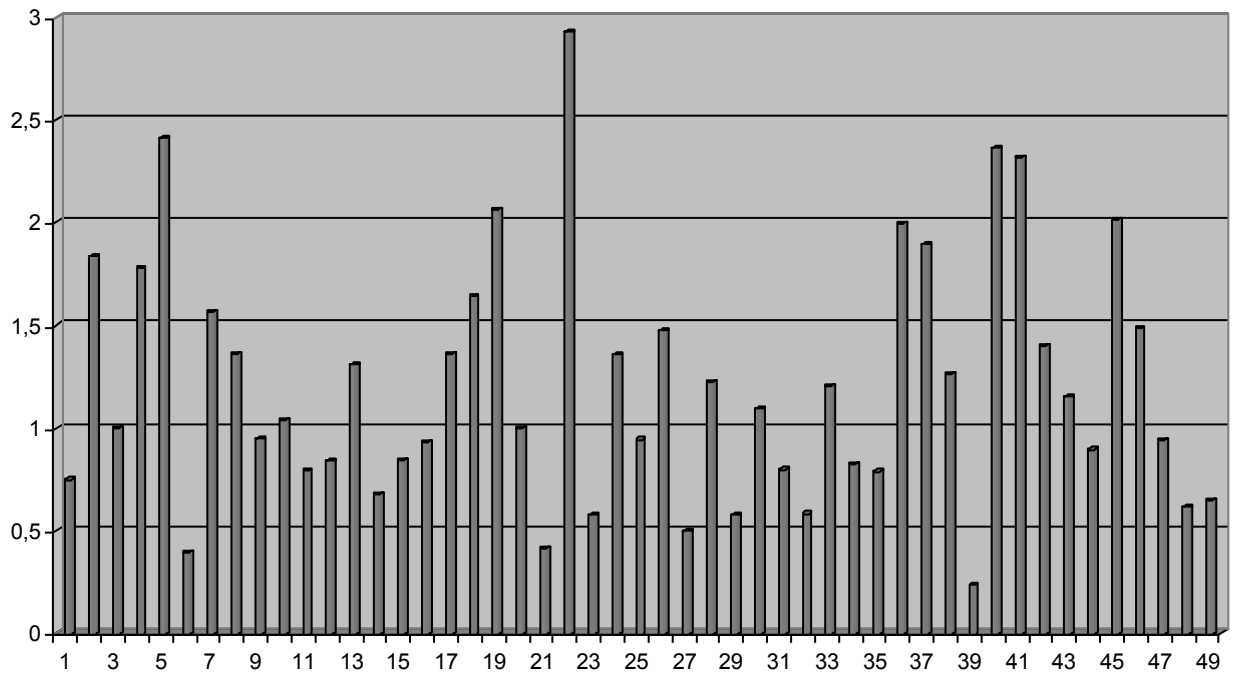


Abb. 3b: Differenzen der PVIV-Messwerte (PVIVdiff) in der Gruppe B

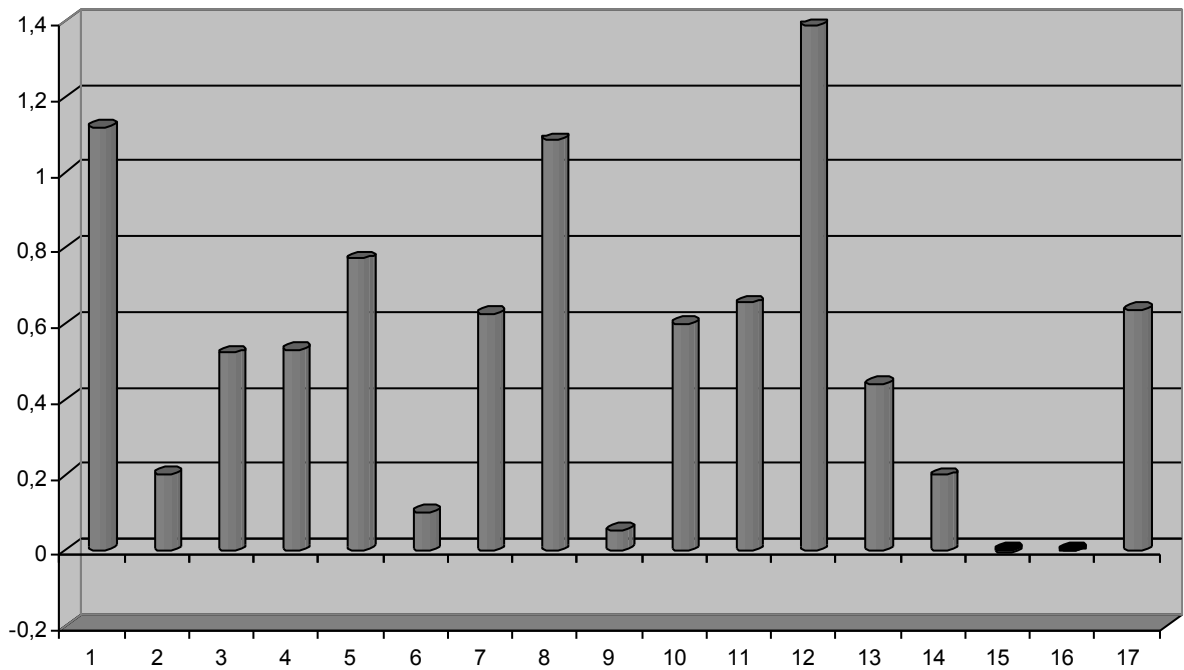
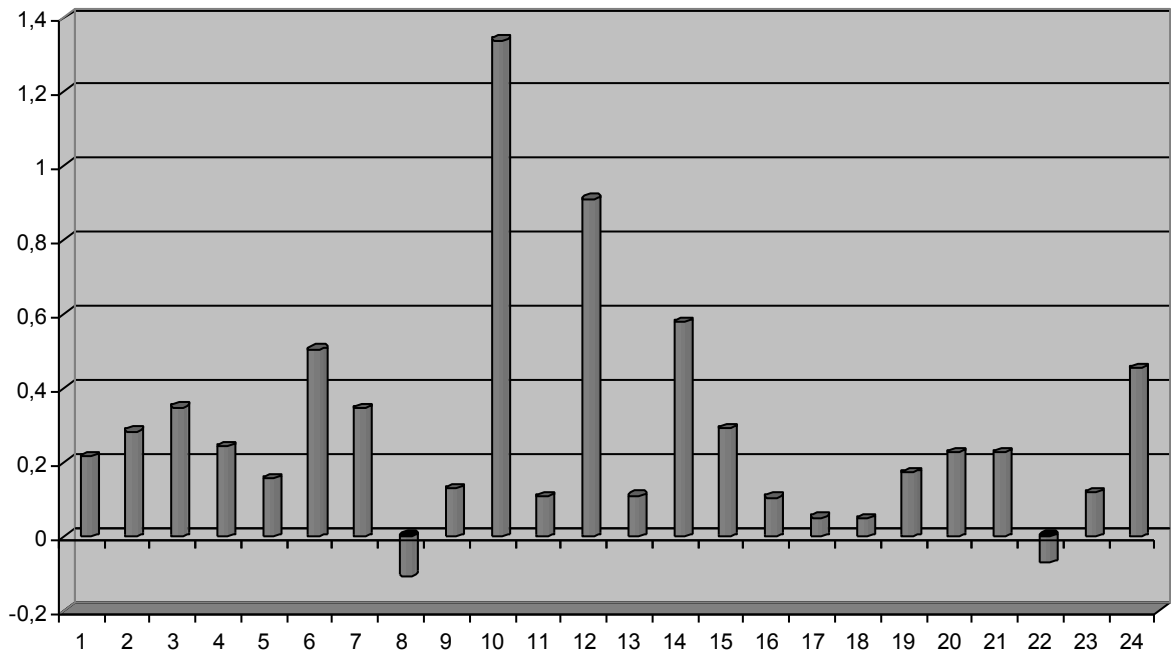


Abb. 3c: Differenzen der PVIV-Messwerte (PVIVdiff) in der Gruppe C



7.1.3. Abbildungen der Differenzen der PIV-Werte in den Gruppen A, B und C (zu Kapitel 4.3.3.)

Abb. 4a: Differenzen der PIV-Messwerte (PIVdiff) in der Gruppe A

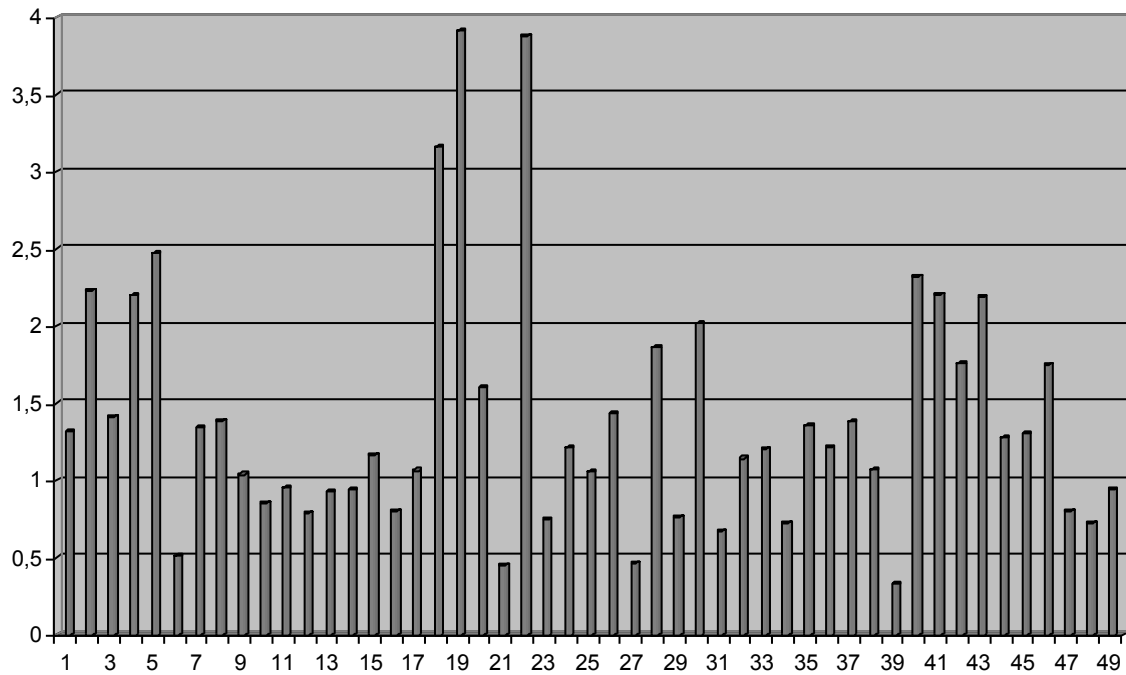


Abb. 4b: Differenzen der PIV-Messwerte (PIVdiff) in der Gruppe B

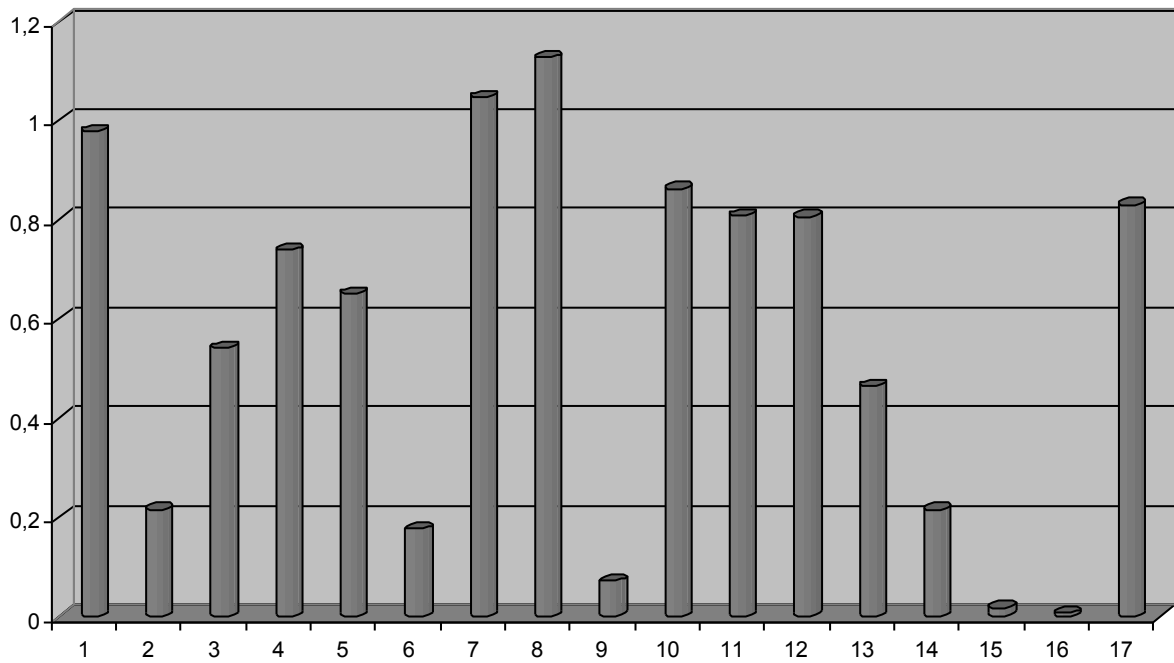
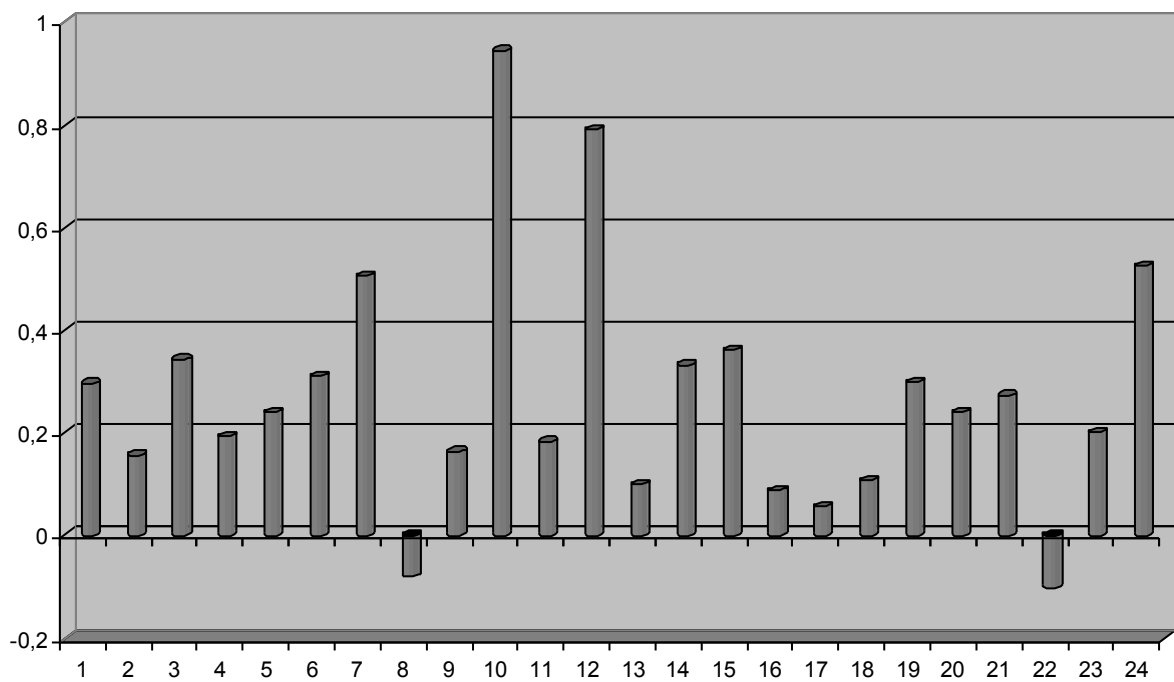


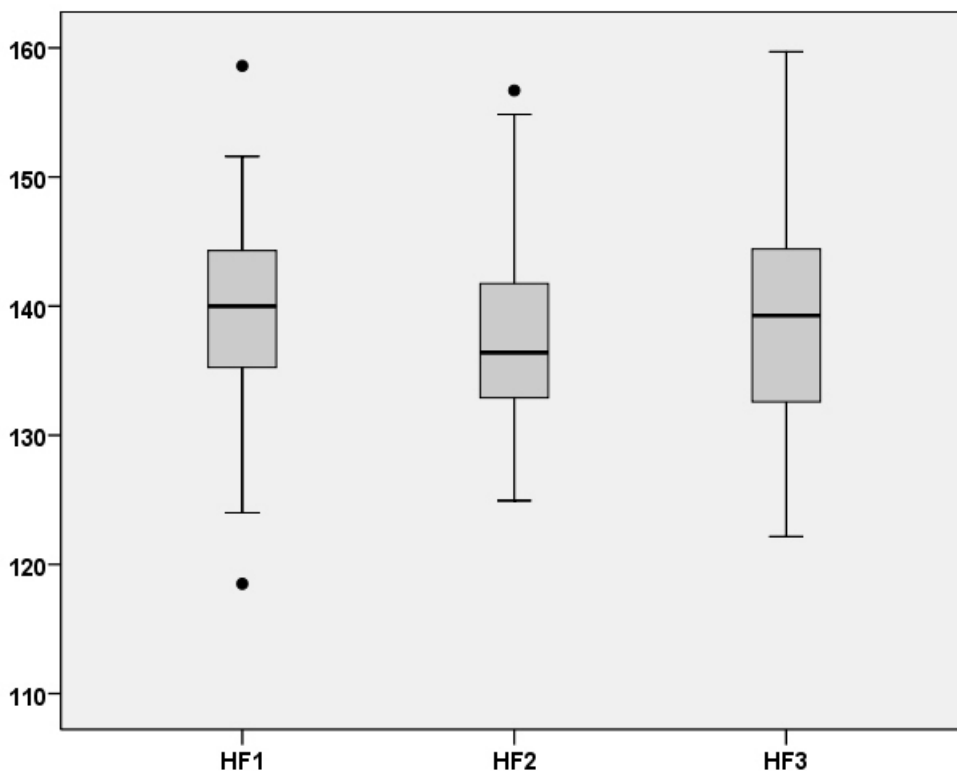
Abb. 4c: Differenzen der PIV-Messwerte (PIVdiff) in der Gruppe C



7.1.4. Boxplot-Darstellung von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C (zu Kap. 4.3.3.2)

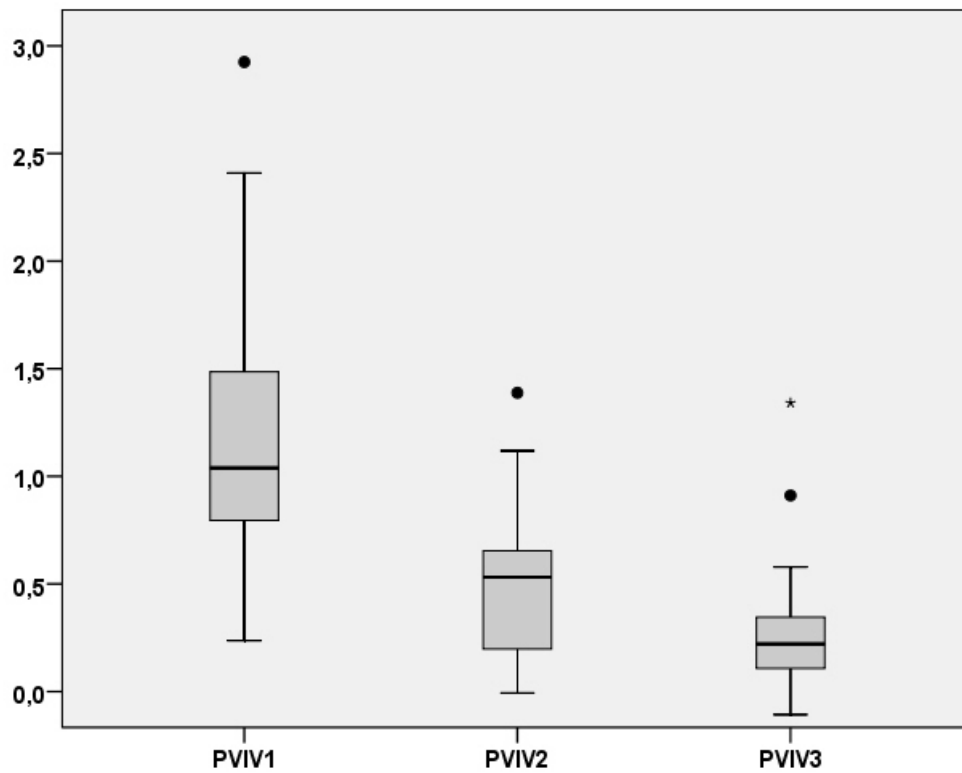
In Abbildung 5a-c sind die Boxplots von HFmean, PVIVdiff und PIVdiff der Gruppen A, B und C dargestellt. Der Bereich in der Box entspricht den mittleren 50% der Messwerte. Sie wird durch das obere und untere Quartil begrenzt. Die Länge der Box entspricht der Streuung der Messwerte in Form des Interquartilsabstandes. Der durchgehende Strich innerhalb der Box entspricht dem Median. Jeweils die Hälfte der Daten liegen darüber, die andere Hälfte darunter.

Abb. 5a: Boxplot-Darstellung von HFmean



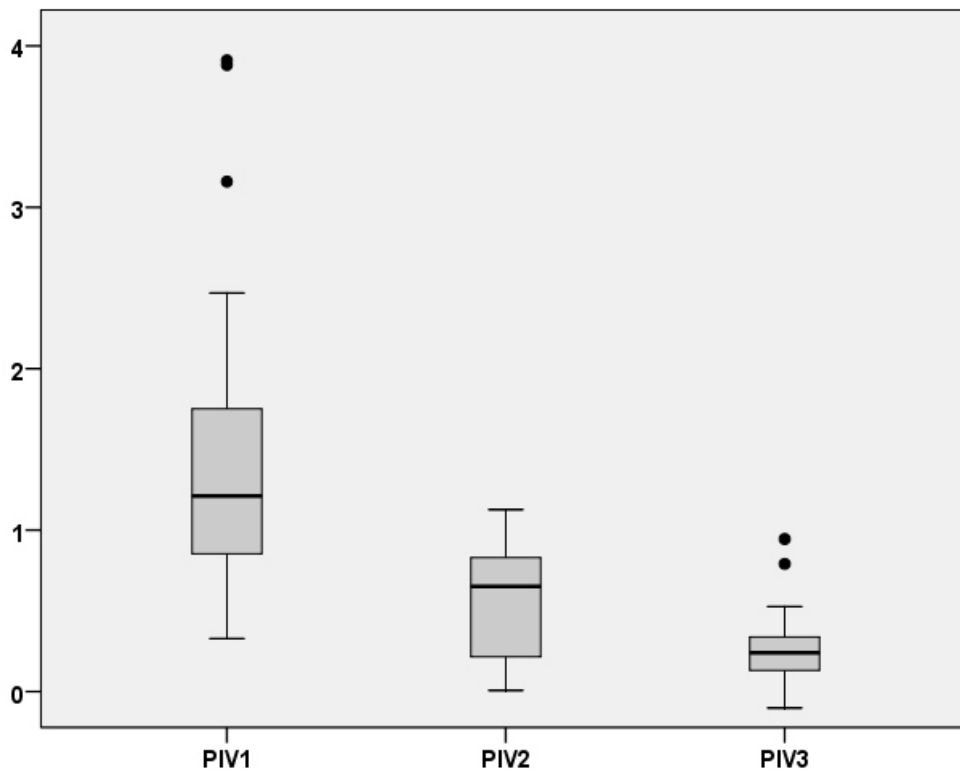
HF1, HFmean von Gruppe A; HF2, HFmean von Gruppe B; HF3, HFmean von Gruppe C

Abb. 5b: Boxplot-Darstellung von PVIVdiff



PVIV1, PVIVdiff von Gruppe A; PVIV2, PVIVdiff von Gruppe B; PVIV3, PVIVdiff von Gruppe C

Abb. 5c: Boxplot-Darstellung von PIVdiff



PIV1, PIVdiff von Gruppe A; PIV2, PIVdiff von Gruppe B; PIV3, PIVdiff von Gruppe C

7. Literatur:

1. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-564
2. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst. Review*, 2006; 3:CD006066
3. Alves S, Francisco R, Miyadahira S, Krebs V, Vaz F, Zugaib M. Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(2):100-3
4. 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
5. Axt-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, Diedrich K. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:46-55
6. Baez E, Steinhard J, Huber A, Vetter M, Hackelöer BJ, Hecher K. Ductus venosus blood flow velocity waveforms as a predictor for fetal outcome in isolated congenital heart disease. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20(5):383-9
7. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(5):407-13
8. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):111-8
9. Baschat AA, Güclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):277-84

10. Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010;38:239-46
11. Bellotti M, Pennati G, Pardi G, Fumero R. Dilatation of the Ductus venosus in human fetuses: ultrasonographic evidence and mathematical modeling. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):H1759-67
12. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Battaglia FC, Ferrazzi E. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(3):H1256-63
13. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1347-58
14. Bianco K, Small M, Julien S, Kershaw T, Michon M, Copel J. Second-trimester ductus venosus measurement and adverse perinatal outcome in fetuses with congenital heart disease. *J Ultrasound Med*. 2006;25(8):979-82
15. Brar HS, Platt LD, DeVore GR, Horenstein J, Medearis AL. Qualitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical artery blood flow and resistance in labouring patients by Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:952-956
16. Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CG, Barbosa MM, Torloni MR, Vasques FA. Ductus venosus Doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth: which is the best parameter? *Prenat Diagn*. 2005;25(13):1212-6
17. Chan FY, Lam C, Lam YH, To WK, Pun TC, Lee CP. Umbilical artery Doppler velocimetry compared with fetal heart rate monitoring as a labor admission test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:1-6
18. Chua S, Arulkumaran S, Kurup A, Anandakumar C, Selemat N, Ratnam SS. Search for the most predictive tests of fetal well being in early labour. *J Perinat Med* 1996;24:199-206
19. Coleman MA, Mc Cowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk woman. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:7-12

20. Cynober E, Cabrol D, Uzan M. Fetal cerebral blood flow velocity during labour. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:93-101
21. Damron DP, Chaffin DG, Anderson CF, Reed KL. Changes in umbilical arterial and venous blood flow velocity waveforms during late decelerations of the fetal heart rate. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):1038-40
22. Fairlie F, Lang G, Sheldon C. Umbilical artery velocity waveforms in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:151-157
23. Farrell T, Mires GJ, Howie PW. A prospective evaluation of the value of intrapartum biophysical and Doppler parameters in identifying the potentially compromised fetus. *J Obstet Gynaecol* 1997;17:452-456
24. Farrell T, Chien PFW, Gordon A. Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:783-792
25. Fendel H, Fendel M, Pauen A, Liedtke B, Schonlau H, Warnking R. Pulsed Doppler studies of the arterial uterine blood flow during labour. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1984;188:64-67
26. Ferrazzi E. Measurement of venous blood flow in the human fetus: a dream comes true, but now for some standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):1-4
27. Ferrazzi E, Bellotti M, Galan H, Pennati G, Bozzo M, Rigano S, Battaglia FC. Doppler investigation in intrauterine growth restriction – from qualitative indices to flow measurements: a review of the experience of a collaborative group. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:316-25
28. Figueras F, Martinez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(3):250-5
29. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacós E. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):39-43

30. Fleischer A, Anyaegbunam AA, Schulman H, Farmakides G, Randolph G. Uterine and umbilical artery velocimetry during normal labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:40-43
31. Gembruch U, Krapp M, Baumann P. Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(6):394-9
32. Gembruch U. Assessment of the fetal circulatory state in uteroplacental insufficiency by Doppler ultrasound: which vessels are the most practicable? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(2):77-81
33. Gembruch U, Krapp M, Germer U, Baumann P. Venous Doppler in the sonographic surveillance of fetuses with supraventricular tachycardia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;84(2):187-92
34. Gembruch U, Meise C, Germer U, Berg C, Geipel A. Venous Doppler ultrasound in 146 fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(4):345-50
35. Gonser M, Goelz R, Erz W, Mielke G. Doppler sonography of the ductus venosus in high risk pregnancies at 23 and 26 weeks. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995;55(11):661-3
36. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(5):381-90
37. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):10-5
38. Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(3):152-61
39. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(1):71-6
40. James LS, Yeh MN, Morishima HO. Umbilical vein occlusion and transient acceleration of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:276-283

41. Janbu T, Nesheim B. Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1150-1155
42. Jörn H, Funk A, Fendel H. Doppler ultrasound diagnosis in post-term pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1993;53(9):603-8
43. Kirkinen P, Jouppila P, Huch R, Huch A. Blood flow velocity waveforms at late pregnancy and during labor. *Arch Gynecol Obstet* 1988;244:S19-S23
44. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;84(2):139-47
45. Kiserud T. Fetal venous circulation – an update on hemodynamics. *J Perinat Med.* 2000;28(2):90-6
46. Kiserud T, Ozaki T, Nishina H, Rodeck C, Hanson MA. Effect of NO, phenylephrine, and hypoxemia on ductus venosus diameter in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(3):H1166-71
47. Krapp M, Gembruch U, Baumann P. Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced „cardiomyopathy“ in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(1):32-40
48. Krapp M, Denzel S, Katalinic A, Berg C, Germer U, Gembruch U. A preliminary study of fetal ductus venosus blood flow during the first stage of labor. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:19–22
49. Krapp M, Denzel S, Katalinic A, Berg C, Smrcek J, Geipel A, Gembruch U. Normal values of fetal ductus venosus blood flow waveforms during the first stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:556–6
50. Kurjak A, Dudenhausen JW, Kos M, Kupesic S, Dukic V, Hafner T, Marton U, Ujevic B. Doppler information pertaining to the intrapartum period. *J Perinat Med* 1996;24:271-276
51. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol* 2001;98:369-373
52. Maesel A, Lingman G, Marsal K. Cerebral blood flow during labor in the human fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:493-495

53. Maesel A, Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Fetal cerebral blood flow velocity during labor and the early neonatal period. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:372-376
54. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):512-7
55. Makikallio K, Acharya G, Erkinaro T, Kavasmaa T, Haapsamo M, Huhta JC, Rasanen J. Ductus venosus velocimetry in acute fetal acidemia and impending fetal death in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(4):H1229-34
56. Malcus P, Gudmundsson S, Marsal K, Kwok HH, Vengadasalam D, Ratnam SS. Umbilical artery Doppler velocimetry as a labour admission test. *Obstet Gynecol* 1991;77:10-16
57. Mansouri H, Gagnon R, Hunse C. Relationship between fetal heart rate and umbilical blood flow velocity in term human fetuses during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1007-1012
58. Marcolin AC, Berezowski AT, Crott GC, Goncalves CV, Duarte G. Longitudinal reference values for ductus venosus Doppler in low-risk pregnancies. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(3):392-6
59. Martinelli S, Francisco RP, Bittar RE, Zugaib M. Hematological indices at birth in relation to arterial and venous Doppler in small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(8):888-93
60. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):3-12
61. Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(9):860-6

62. Murakami M, Kanzaki T, Utsu M, Chiba Y. Changes in the umbilical venous blood flow of human fetus in labor. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1985;37(5):776-82
63. Ogunyemi D, Stanley R, Lynch C, Edwards D, Fukushima T. Umbilical artery velocimetry in predicting perinatal outcome with intrapartum fetal distress. *Obstet Gynecol* 1992;80:377-380
64. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994;39:15-26
65. Roemer VM. Fetal blood analysis – pro and contra. *Gynäkol Geburtshilffliche Rundschau* 1997; 37(4):191-202
66. Rudolph AM. Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. *Hepatology* 1983;3(2):254-8
67. Sakai M, Kozuma S, Okai T, Kagawa H, Ryo E, Taketani Y. Doppler blood flow velocity waveforms of the umbilical artery during variable decelerations in labor. *Int. J Gynecol Obstet* 1997;59:207-211
68. Sarno AP, Ahn MO, Brar HS, Phelan JP, Platt LD. Intrapartum Doppler velocimetry, amniotic fluid volume and fetal heart rate as predictors of subsequent fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1508-1514
69. Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus-inferior vena cava junction and at the foramen ovale in fetal sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation* 1996;93(4):826-33
70. Senat MV, Nizard J. Contribution of Doppler exploration of ductus venosus flow. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31(1 Suppl):2S64-9
71. Somerset DA, Murrills AJ, Wheeler T. Screening for fetal distress in labour using the umbilical blood flow velocity waveform. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:55-59
72. Sütterlin MW, Seelbach-Göbel B, Oehler MK, Heupel M, Dietl J. Doppler ultrasonographic evidence of intrapartum brain-sparing effect in fetuses with low oxygen saturation according to pulse oximetry. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:216-220

73. Szunyogh N, Zubor P, Dokus K, Galo S, Visnovsky J, Danko J. Uterine activity and ductus venosus flow velocity patterns during the first stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:18–23
74. Szunyogh N, Galo S, Zubor P, Visnovsky J. Atypical ductus venosus blood flow pattern during a prolonged fetal heart rate deceleration in labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:712
75. Szunyogh N, Mikus J, Zubor P, Visnovsky J, Danko J. Ductus venosus Doppler measurement during labor. *J Perinat Med.* 2007;35(5):403-7
76. Tadmor O, Bocker Y, Rabinowitz R, Aboulaflia Y, Yagel S, Stark M, Diamant YZ, Nitzan M. Analysis of umbilical artery flow parameters during fetal variable decelerations using computerized Doppler waveforms. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:2-10
77. Takeuchi Y. Changes in arterial uterine blood flow velocity waveform during uterine contraction and relaxation in labor (Japanisch). *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990;42:79-85
78. Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schröder HJ. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lamb. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:426-31
79. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schröder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine grow retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):943-9
80. Tchirikov M, Schröder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:452-61
81. Thacker SB, Stroup DF. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *Cochrane Database syst. Rev.* 2000;2:CD000063
82. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(4):279-83

83. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6
84. Ueno N. Studies on fetal middle cerebral artery blood flow velocity waveforms in the intrapartum period (Japanisch). *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992;44:97-104
85. Weiss E, Hitschold T, Berle P. Umbilical artery blood flow velocity waveforms during variable decelerations of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:534-540
86. Wong SF, Petersen SG, Idris N, Thomae M, McIntyre HD. Ductus venosus velocimetry im monitoring pregnancy in woman with pregestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3):350-4
87. Yagel S, Anteby E, Lavy Y, Ben Chetrit A, Palti Z, Hochner-Celnikier D, Ron M. Fetal middle cerebral artery blood flow during normal active labour and in labour with variable decelerations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;99:483-485
88. Zikulnig, L, Hecher K, Bregenzer T, Bäs E, Hackelöer BJ. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14(6):380-7

8. Danksagung

Mit der Fertigstellung der Dissertation möchte ich denjenigen Menschen Dank aussprechen, die mich in dieser Zeit begleitet und mir den Rücken gestärkt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Diedrich danke ich für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und für die Bereitstellung des Materials.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. M. Krapp. Er brachte mir viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen und unermüdlicher Motivation für das Gelingen dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die das Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Sie haben es mir zu jeder Zeit ermöglicht, meine Ziele ohne Umwege zu verfolgen und meine Träume zu verwirklichen.

Ein großer Dank gilt auch meinem Ehemann, Daniel Kühn und meinen Kindern Florian und Paulina. Alle drei haben mich stets in meinen Vorhaben unterstützt, mich aufgebaut und mir die nötige Abwechslung verschafft. Die Formatierungen und andere zahlreiche Computerprobleme hätte ich ohne meinen Mann nicht bewältigen können.

Auch meinen ärztlichen und wissenschaftlichen Kollegen möchte ich Dank aussprechen. Dem regen fachlichen Austausch konnte ich viele Anregungen für die wissenschaftliche Arbeit entnehmen.

Allen meinen Freunden danke ich für die bestärkenden Gespräche und die auch mal notwendigen Ablenkungen.

9. Lebenslauf

Persönliches

Anja Kühn, Hechtgraben 6, 18198 Kritzmow

Geboren 24.12.1981 in Güstrow

Familienstand Verheiratet, 2 Kinder

Staatsangehörigkeit Deutsch

Schulbildung

Juli 2000 Abitur

Studium der Humanmedizin an der Universität SH, Campus Lübeck ab WS 2000/2001

August 2002 Physikum

August 2003 1. Staatsexamen

August 2005 2. Staatsexamen

31. Oktober 2006 3. Staatsexamen

Promotion

2005 - 2011 Dissertation in der Pränatalmedizin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, PD Dr. med. M. Krapp
Thema: „Reproduzierbarkeit von farbdopplersonographischen Untersuchungen des fetalen Ductus venosus während der Geburt“

Berufliche Laufbahn

01.11.2006 – 30.09.2010

Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hanse-Klinikum Wismar, ChÄ Dr. med. M. Buller

Seit 01.10.2010

Assistenzärztin in der Abteilung für Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin, Klinikum Südstadt, Rostock, ChÄ Dr. med. D. Olbertz