

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Kiesel-

Glucoseinfusionslösungen zur Verbesserung
der Plazentaperfusion bei Plazentainsuffizienz

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Der Medizinischen Fakultät
Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Anke Tobusch
aus Münster

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen – Wilhelms
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.P.G. Schneider

2. Berichterstatter: PD Dr. med. S. Kliesch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2004

Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit wurde der Einfluss von Glucoseinfusionen auf die fetoplazentare Perfusion und das fetale Wachstum bei Patientinnen mit der Diagnose Plazentainsuffizienz untersucht.

Hintergrund: Aufgrund mangelnder Therapiemöglichkeiten bei Schwangeren mit der Diagnose Plazentainsuffizienz und intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), werden hier die Ergebnisse der Glucoseinfusionstherapie in Kombination mit den herkömmlichen symptomatischen Therapieansätzen vorgestellt.

Methode: Es wurden insgesamt 166 Patientinnen untersucht, von denen 91 in unterschiedliche Therapiegruppen eingeteilt wurden und 75 die Kontrollgruppe bildeten. Innerhalb der Therapiegruppe bekamen 47 Frauen eine einheitliche Glucosetherapie und 27 erhielten zwei unterschiedliche Infusionsdosen im Wechsel (alternierende Form). 17 Patientinnen hatten eine Mehrlingsschwangerschaft, erhielten eine alternierende Therapie und wurden mit 12 Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaften aus der Kontrollgruppe verglichen. Des Weiteren wurde der Einfluss der Therapie auf die Zusatzdiagnose Präeklampsie und auf vor Therapiebeginn bestehende pathologische plazentare Dopplerwerte beurteilt. Beurteilungskriterium waren die dopplersonographischen Parameter PI und RI der Arteria umbilicalis, welche eine Aussage über den Zustand der fetoplazentaren Perfusionswiderstände erlauben. Des Weiteren wurde der postpartale Zustand des Kindes erhoben und verglichen.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Dopplerparameter PI und RI, wenn länger als neun Tage therapiert wurde. Bei kürzerer Therapie ist ebenfalls eine Verbesserung des umbilicalen Flows zu verzeichnen, doch fehlt hier die statistische Signifikanz. Die alternierende Therapie ist der einheitlichen Therapie überlegen, obgleich durch beide zuvor pathologische Dopplerparameter temporär wieder in den physiologischen Bereich gebracht werden können.

Interpretation: Sowohl alternierende als auch einheitliche Glucoseinfusionstherapien verbessern die Umbilikalarterienperfusion signifikant und können damit das fetale Wachstum günstig beeinflussen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	
1.1 Physiologie der Plazenta	7
1.2 Endokrine Plazentafunktion	8
1.3 Stoffaustausch über die Plazenta	9
1.4 Diaplazentarer Transfer von Nährstoffen	9
1.5 Regelung der Plazentaperfusion	10
1.6 Plazentainsuffizienz	12
1.7 Auffälligkeiten bei fetaler Wachstumsretardierung	14
1.8 Prophylaxe und Therapiemöglichkeiten der Plazentainsuffizienz	14
1.9 Dopplersonographie als diagnostischer Parameter zur Beurteilung der Plazentaperfusion	16
1.9.1 Definition	16
1.9.2 Dopplereffekt	16
1.9.3 Auswertung von Dopplerkurven	17
1.9.4 Dopplerwerte in der Schwangerschaft	18
1.9.5 Zeitpunkt messbarer Blutströmungen in der Schwangerschaft	19
1.9.6 Pathologische Dopplerwerte	19
1.9.7 Dopplerbefunde bei Plazentainsuffizienz und anderen Krankheiten	20
1.9.8 Dopplerbefunde in Abhängigkeit von medikamentöser Therapie	21
1.9.9 Auswirkungen im dritten Trimenon auf die Perfusion	22
2 Material und Methoden	
2.1 Auswahl der Patientinnen	23
2.2 Gruppeneinteilung	23
2.3 Aufarbeitung der vorhandenen Daten	25
3 Ergebnisse	
3.1 Untersuchungskollektiv	29
3.2 Untersuchungsmethode	37
3.3 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf bei Therapie- und Kontrollgruppen	38
3.4 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf bei Glucogetherapie mit und ohne Präeklampsie	68

3.5 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf mit Bezug auf die Ausgangsdopplerwerte	78
4 Diskussion	
4.1 Interpretation der Ergebnisse	86
4.1.1 Einlingsschwangerschaften (Gruppen 1,2,3)	86
4.1.2 Mehrlingsschwangerschaften (Gruppen 6 und 7)	88
4.1.3 Patientinnen mit und ohne Präeklampsie (Gruppen 4 und 5)	89
4.1.4 Therapiegruppen mit unterschiedlichen Ausgangsdopplerwerten (Gruppen 8,9,10)	90
4.2 Gesonderte Betrachtung der Dopplerwerte	91
4.2.1 Einfluss der Therapie auf die Dopplerwerte in den Gruppen 1,2,3,6,7	91
4.3 Vergleich der Dopplerwerte vor und während der Therapie	94
4.4 Dopplerparametervergleich mit Bezug auf die Diagnose Präeklampsie	95
4.5 Fazit	95
5 Anhang	102
6 Literaturverzeichnis	104

1 Einleitung

Allgemeiner Überblick

Während der Schwangerschaft dient die Plazenta dem materno-fetalen Stoffaustausch. Sie erfüllt für den Feten lebenswichtige Funktionen wie Respiration, Resorption und Exkretion. Damit ist eine ungestörte Plazentafunktion Grundvoraussetzung für die Fetalentwicklung (Wulf 1981), (Schrock 1987), (Pfleiderer). Eine akute oder chronische Funktionsbeeinträchtigung des Mutterkuchens führt zur fetalen Mangelversorgung von Sauerstoff und Nährstoffen. Die Konsequenz für die Frucht ist abhängig vom Schweregrad der Mangelversorgung und kann von intrauteriner Wachstumsretardierung bis hin zum intrauterinen Fruchttod reichen. Außerdem wurden auch eine erhöhte perinatale und postnatale Morbidität und Mortalität beobachtet (Pollack and Divon 1992), (Beischer, Abell et al. 1983). Auch in der Kleinkindperiode sind nach pränataler Mangelversorgung vermehrte Störungen der Intelligenz und neurologischen Entwicklung beobachtet worden (Diamond 2001), (Henriksen, Lande et al. 1998).

Aufgrund der erwähnten Folgen einer plazentaren Beeinträchtigung ist es erstrebenswert, Schwangerschaftskomplikationen durch wiederholte Kontrollen zügig zu diagnostizieren und nach Möglichkeit zu therapieren. Die Diagnose kann durch CTG, Sonographie, Dopplersonographie und weitere Laborparameter zuverlässig gestellt werden (Galan, Ferrazzi et al. 2002). Des Weiteren sind die postpartalen Versorgungsmöglichkeiten des mangelversorgten Säuglings in den letzten Jahren stark verbessert worden. Dennoch ist das vordringliche Ziel die Prävention und Therapie der gestörten Plazentafunktion. Die Mangelversorgung stellt die zweithäufigste Ursache einer Frühgeburtlichkeit dar. Auch eine temporäre Verbesserung der intrauterinen Plazentaperfusion könnte somit zur Reduktion der Frühgeburtlichkeit oder der frühen Frühgeburtlichkeit führen.

Problemstellung

Um den Stoffaustausch über die Plazenta zu gewährleisten, bedarf es einer konstanten Plazentaperfusion. Daher ist die grundsätzliche Überlegung zur Therapie einer chronischen Plazentainsuffizienz, die plazentare Durchblutung zu fördern.

Neben der Ausschaltung gefäßschädigender Noxen wie Alkohol, Nikotin und Mangelernährung sind Bettruhe und Entlastung der Schwangeren von Stressfaktoren als durchblutungsfördernde Maßnahmen gewertet worden (Schrock 1987), (Wulf 1981). Des Weiteren wurde auch von Medikamenten, wie Dihydralazin, α -Methyldopa und β_2 –

Mimetika berichtet, welche ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Perfusion haben könnten (Schrock 1987), (Wulf 1981). Weitere Medikamente wie Aspirin werden in ihrer Wirkung (Leitich, Egarter et al. 1997), (Mc Cowan et al.) überprüft.

Bisher gibt es noch keinen in Studien gesicherten Therapieplan bei chronischer Plazentainsuffizienz. Daher ist es wichtig sämtliche Möglichkeiten zur Verbesserung dieses Krankheitsbildes zu untersuchen.

In den siebziger Jahren hatte Beischer plazentainsuffiziente Patientinnen mit Infusionstherapien behandelt. Er testete unterschiedliche Methoden und zeigte eine Verbesserung des Krankheitsbildes unter Glucosezufuhr. Auch andere Autoren beschreiben positive Effekte unter der Infusionstherapie (Beischer and O'Sullivan 1972), (Sabata 1984), (Schlegel and Weissbach 1976).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität der Glucoseinfusionstherapie zur Verbesserung der Plazentainsuffizienz aufzuzeigen.

1.1 Physiologie der Plazenta

Zum Verständnis von Pathologien der Plazenta wird im folgenden die Entwicklung und Physiologie des Mutterkuchens in der gesunden Schwangerschaft rekapituliert.

Am sechsten Tag post conceptionem beginnt die Implantation der Blastozyste zumeist in die fundusnahe Korpusrückwand des Uterus. Darauf folgt die Trophoblasteneinsprossung in das Endometrium, welche zur Bildung des Synzytiotrophoblasten führt. Die Implantation ist am 12. Tag mit Schluß des Endometriumepithels über dem Implantationsort abgeschlossen (Die Plazenta des Menschen). Es entstehen nun ein fetaler und ein maternaler Teil.

Der maternale Teil wird aus dem anliegenden Endometrium (Dezidua) und Synzytiotrophoblastzellen gebildet, der fetale Anteil aus Zytotrophoblast- und Synzytiotrophoblastzellen (Chorionplatte). Von der Chorionplatte ausgehend sprossen immer mehr Zytotrophoblastzellen in das Trabekelsystem zwischen Chorionplatte und Dezidua ein. In die Trabekel (Primärzotten) sprosst ab dem 15. Tag mesenchymales Gewebe ein (Sekundärzotten), ab dem 19. Tag beginnt die Vaskularisation der Zotten, womit sie dann Tertiärzotten genannt werden. Diese bilden die Austauschfläche der Plazenta, welche mit zunehmenden Gestationsalter durch starke Proliferation an die zunehmenden Bedürfnisse angepasst wird. Das Zottenstroma wird zugunsten der Vaskularisierung mehr und mehr verdrängt. Die fetalen Gefäße befinden sich im Zottenbaum. Den dazwischenliegenden Raum

nennt man intervillösen Raum. Ein Zottenbaum bildet eine Strömungseinheit (Kotyledon). Die Gefäßversorgung auf der fetalen Seite erfolgt über die zwei Nabelschnurarterien, die aus den Aa. iliacae internae des Fetus entstehen, sich in der Chorionplatte verzweigen und kleine Äste in die Zottenbäume entlassen. Der venöse Abfluss erfolgt über die Umbilikalvene, deren Äste aus den Zottenbäumen kommen und die sich in der Chorionplatte zu der V. umbilicalis zusammenschließen, welche über die Nabelschnur den Ductus venosus Arantii erreicht.

Die Gefäßversorgung auf der maternalen Seite erfolgt über die Aa. uterinae, welche ihr Blut an die vom Synzytiotrophoblasten arrodieren Spiralarterien abgeben, die ihrerseits das Blut in den intervillösen Raum weiterleiten. Hier kommt es dann zum Stoffaustausch: nährstoffreiches Blut der Mutter gelangt in die Äste der Umbilikalvene und nährstoffarmes Blut des Fetus kommt durch die Verzweigungen der Umbilikalarterien über den intervillösen Raum in die Vv. uterinae der Mutter und kann so entsorgt werden (Pfleiderer).

Bis zur 36. Schwangerschaftswoche findet sich ein verstärktes Plazentawachstum, welches dann stagniert. Das fetale Wachstum steigt jedoch zwischen der 36. und der 40. Woche auf das siebenfache, was durch eine erhöhte Effektivität des Stoffaustausches, vermehrte Perfusion, Reduktion der Gewebsdicke und/oder relativer Oberflächenvergrößerung durch Mikrovillizunahme zu erklären ist (Teasdale 1980).

Gegen Ende der Schwangerschaft misst die Plazenta in der Dicke 2 cm und im Durchmesser 20 cm, die Zottenoberfläche beträgt 10 – 15 m², das Blutminutenvolumen beträgt 200 - 340 ml. Die menschliche Plazenta ist eine hämochoriale Plazenta und wiegt ca. 500 g (Pfleiderer, Pschyrembel).

1.2 Endokrine Plazentafunktion

Die Plazenta bildet zusammen mit durch den Fetus angelieferten Präkursoren plazentare Hormone. Zu ihnen gehören verschiedene Östrogene (Östradiol-17 β , Östron und Östrol), die für Proliferation, Ödematisierung, Synthese kontraktiler Proteine und Energiedonatoren im Myometrium sorgen. Darüber hinaus sind sie für die Stimulation der Prostaglandinsynthese und für die Zervixreifung verantwortlich. Das hier gebildete Progesteron sorgt für den Schwangerschaftserhalt, wirkt wehenhemmend und stimuliert Laktogenese und Mammaentwicklung.

Das humane Choriongonadotropin (hCG) erhält das Corpus luteum graviditatis und stimuliert die fetalen Hoden. Das humane Chorionsomatototropin (hCS) dient ebenfalls der

Proliferation und Mammaentwicklung. Das humane Plazentalaktogen (hPL) stimuliert die maternale Erythropoese und den maternalen Anabolismus. An letzter Stelle seien noch die durch die Plazenta gebildeten Glucocorticoide aufgeführt, die für die Immunsuppression sorgen. Östriol, Progesteron, hCG und hPL werden auch als diagnostische Parameter zur Beurteilung der Plazentafunktion und des fetalen Zustandes genutzt (Pfleiderer).

1.3 Stoffaustausch über die Plazenta

Der Stoffaustausch zwischen Fetus und Mutter erfolgt über die plazentare Membran, womit die dünnen Gewebsschichten gemeint sind, die sich zwischen den Zottenkapillaren und dem mütterlichen Blut im intervillösen Raum befinden. Diese Trennschichten bilden zwar viele kleine Bezirke, doch kann man sie unter dem Begriff plazentare Membran zusammenfassen (Die Plazenta des Menschen).

Kommt es zwischen den genannten Zottenkapillaren und dem intervillösen Raum zu einem Konzentrationsunterschied, so entsteht ein Konzentrationsgefälle, das für den Stoffaustausch per Diffusion sorgt.

Die Plazentapermeabilität (PF) ist definiert als Produkt von Diffusionskoeffizienten (D) und Austauschfläche (F) pro Schichtdicke(d), $(PF) = D * F / d$.

Der Stofftransfer ist allerdings nicht nur von der Permeabilität, sondern auch von der Durchblutung abhängig, da das Blut dem Stofftransport dient. Daher ist das Stromprinzip in der Plazenta entscheidend für den Stoffaustausch. Es liegt ein multivillöses Strombahnsystem/ multiseriales Strombahnsystem vor (Moll 1985), (Moll 1992).

1.4 Diaplazentarer Transfer von Nährstoffen

Das fetale Wachstum ist von einem ausreichendem Nährstoffaustausch über die Plazenta abhängig. Es ist auffällig, dass alle dystrophen Kinder (SGA) eine Neigung zur Hypoglykämie, eine Verminderung der Fettdepots, einen Schwund der Glykogenreserven in der Leber, sowie ein hohes Verhältnis von Gehirngewicht zu Lebergewicht aufzeigen (Die Plazenta des Menschen), (Economides and Nicolaidis 1989). Der Transfer von Glucose ist daher von besonderer Bedeutung. Glucose ist der wichtigste Metabolit für den Feten und die Plazenta (Beischer et al.1993), (Malek, Sager et al. 1996). Die Plazenta braucht viel Energie

für die Synthese von Proteinen, Steroidhormonen und die aktiven Transportmechanismen. Sie bedient sich der Glykolyse, da über diese der Hauptenergielieferant zur Verfügung gestellt wird. Aus diesem Grunde werden über die Hälfte der plazentaren Glucose- und Sauerstoffaufnahme schon in der Plazenta metabolisiert, sodass weniger als die Hälfte dem Feten zur Verfügung steht (Malek, Sager et al. 1996).

Der Stoffaustausch hängt von der synzytiokapillären Membran ab, welche die Zottenoberfläche bildet und das maternale vom fetalen Blut trennt. Über diese Membran laufen sowohl passive, als auch aktive Stofftransporte ab. Zu den passiven Stoffbewegungen gehört auch die der Glucose. Diese wird durch erleichterte Diffusion gewährleistet, was bedeutet, dass sie ohne Energieverbrauch mit Hilfe von Carriern geschieht (Pfleiderer). Mit dem fetalen Wachstum erhöht sich auch der Energiebedarf des Feten und damit auch der plazentare Glucosetransport. In der gesunden Plazenta nimmt die Glucosetransporterichte mit der Schwangerschaft zu, wobei Glut-1 den Haupttransportcarrier darstellt (Jansson, Wennergren et al. 1993), (Bell, Hay et al. 1999). Der plazentare Glucosetransfer läuft bidirektional und ist von der Differenz zwischen fetaler und maternaler Glucosekonzentration abhängig. Steigt die Differenz, so erhöht sich auch die plazentare Flussrate für Glucose, wobei die Richtung vom Konzentrationsgefälle abhängt (Hay 1995). Die Glut-1-Konzentration an der Mikrovillimembran des Synzytiotrophoblasten ist vier Mal höher als an der Basalmembran des Synzytiotrophoblasten. Dadurch limitiert die Basalmembrantransporterdichte den Glucosetransfer zwischen Mutter und Kind. Glut-1 Transporter befinden sich ebenfalls in Zytotrophoblastzellen und in fetalen vaskulären Zellen.

Des weiteren findet man Glut-3-Transporter im arteriellen Endothel und insulinabhängige Glut-4-Transporter in intravillösen Stromazellen (Illsley 2000). Die Folge der geringen Glucosetransporterichte der Basalmembran im Vergleich zur mikrovillösen Membran ist, dass die intrasynzytialen Glucosekonzentrationen ungefähr denen des maternalen Plasmas entsprechen und den Gradienten zwischen Synzytiotrophoblast und fetalem Plasma maximieren.

Als weiterer wichtiger Regulator für die Glucosesättigung sei der transplazentare Blutfluß genannt, der in folgenden Abschnitten dieser Arbeit noch weiter diskutiert wird.

1.5 Regelung der Plazentaperfusion

Der plazentare Kreislauf weist einige typische Merkmale auf. So ist er keinen abrupten Funktionsänderungen unterworfen, wodurch auch kaum Mechanismen existieren, welche zu einer akuten funktionellen Anpassung der uteroplazentaren Durchblutung an wechselnde Funktionszustände führen (DPdM).

Es besteht jedoch eine funktionelle und morphologische Anpassung des Gefäßsystems an das fetale Wachstum. In der Plazenta findet sich ein offenes Strombahnsystem – der intervillöse Raum, welcher keine Gefäßmuskulatur besitzt. In ihm befinden sich besondere Mechanismen zur Blutverteilung und Besonderheiten in der Lokalisation von Strömungswiderständen.

Die uteroplazentare Durchblutung beträgt 100 ml/(min*kg) und ist während der Wehentätigkeit (Wehenischämie) und bei Präeklampsie eingeschränkt. Der intrauterine Blutdruck sinkt von 83 mmHg in den Spiralarterien auf 12 mmHg im intervillösen Raum. Steigt er hier auf 30 mmHg, so liegt die Perfusion nur noch bei 50 % (DPdM), (Lunell and Nylund 1992). Die physiologischen Druckschwankungen liegen nie über 9 mmHg. Der Vorteil dieses niedrigen Strömungswiderstandes der kotyledonären Einheit liegt in der optimalen Perfusion. Durch röntgenkinematographische Darstellung konnte gezeigt werden, dass sich das Blut gleichmäßig im intervillösen Raum verteilt. Dies geschieht durch dezidua- und chorionparallelen Einstrom und senkrecht zu den eben genannten Strukturen gerichteten Abstrom (DPdM).

Die Perfusion erfolgt durch Druckdifferenz, welche durch Strömungswiderstände hervorgerufen wird. Diese Widerstände stellen die zuführenden Arterien und der intervillöse Raum dar. Die Volumenstromstärke Q hängt von diesen Widerständen R und von der Druckdifferenz ΔP ab. Dieser Zusammenhang wird in der Formel $Q = \Delta P / R$ beschrieben. Daraus folgt: je geringer R , desto besser ist die Volumenstromstärke Q (DPdM).

Damit die Strömungswiderstände möglichst gering gehalten werden, passen sich ebenso wie das Uteruswachstum (von 50 g auf 1000 g) auch die arteriellen Gefäße durch Dilatation an (z.B. die Spiralarterien von 20 μ m auf 2000 μ m). Darüber hinaus sind sie dem autonomen Nervensystem, zirkulierenden Hormonen und Gewebismetaboliten (z.B.:NO) unterworfen (Lunell and Nylund 1992), (Parra, Lees et al. 2001).

Falls die genannten Anpassungsvorgänge nicht oder nur unzureichend stattfinden oder Störungen in den modulierenden Systemen vorliegen, kommt es zur chronischen oder akuten Ischämie. Erstere kann zur IUGR (intrauterine growth restriction) führen, letztere zur akuten fetalen Asphyxie. Leidet eine Schwangere z. B. an Präeklampsie, so erfolgt die adaptive

arterielle Dilatation in geringerem Maße als in der normalen Schwangerschaft, da zusätzlich zu pathologischen Gefäßveränderungen die Auflösung der elastischen und muskulären Fasern der Gefäße nur im Endometrium, nicht aber im Myometrium verläuft. Kompensatorisch findet man erhöhte NO-Werte, doch kommt es trotzdem im Rahmen dieser Erkrankung gehäuft zu Plazentainfarkten und damit zur relativen placentaren Ischämie (DPdM), (Pfleiderer), (Parra, Lees et al. 2001).

1.6 Plazentainsuffizienz

Plazentainsuffizienz bedeutet unzureichende Austausch- bzw. Stoffwechsellistung des Mutterkuchens für die heranwachsende Frucht (Wulf 1981), (Pfleiderer). Nach Wulf unterscheidet man drei Hauptformen der Plazentainsuffizienz:

Die hämodynamische Plazentainsuffizienz - hier kommt es zu Perfusionsstörungen, die zu einem Leistungsabfall führt, wodurch eine Wachstumsretardierung des Feten zu erwarten ist. Des Weiteren sind die Membraninsuffizienz und die zellulär-parenchymatöse Insuffizienz zu nennen, welche ebenfalls mit einer Mangelversorgung der Frucht einhergehen. Bei der Plazentainsuffizienz liegt meist eine Ausreifungsstörung des Mutterkuchens vor, die sich besonders in Fällen von Präeklampsie und Diabetes mellitus, aber auch ohne fassbare maternale Risikosituation findet.

In Einteilung und Verlauf unterscheidet man die chronische von der subakuten und von der akuten Plazentainsuffizienz, wobei auch Übergangsformen existieren. Pathognomonisch für die chronische Form sind Wachstumsretardierung und Reifungsverzug, für die akute Form dagegen die perinatale Asphyxie (Wulf 1981). Disponierende Faktoren für chronische Plazentainsuffizienz sind Mangel- und Fehlernährung der Mutter, Nikotinabusus, Reproduktionsschwäche (Ovarialinsuffizienz, Genitalhypoplasie, Infertilitätsanamnese, etc.) und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie und auch HELLP-Syndrom. Die akute Plazentainsuffizienz bedingen alle chron. Störungen, die exazerbieren können, protrazierter Geburtsverlauf, Wehenanomalien, Hypotonie, Schockzustände, vorzeitige Plazentalösung und Nabelschnurkomplikationen (Wulf 1981). Die subakute Plazentainsuffizienz geht mit einer Abnahme des fetalen subkutanen Fettgewebes einher und ist z.B. auf Übertragung zurückzuführen. Eine Plazentainsuffizienz macht sich insbesondere als intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) bemerkbar.

Zur Diagnosestellung bedient man sich der Östriol- und HPL- Bestimmungen, sowie der Kardiotokographie, der fetalen Blutgasanalyse, der Ultraschallfetometrie und des Dopplerultraschalls (Carr 1998).

Bei der Ultraschallfetometrie kontrolliert man das Fruchtwasservolumen und misst folgende drei Parameter aus: zunächst wird der Kopfumfang ermittelt, was verlässlicher ist, als den biparietalen Durchmesser zu bestimmen, da dieser häufiger Verformungen unterworfen ist.

Mit Hilfe des Ultraschallgerätes kann direkt aus der Umfangsmessung das Gestationalalter bestimmt werden. Obligat sind als weitere Parameter der Thoraxquerdurchmesser und die Femurlänge. Anhand dieser drei Parameter lässt sich das kindliche Wachstum gut beurteilen, und ein pathologisches Wachstum kann schnell und nicht invasiv entdeckt werden. Die Femurlänge wird durch eine Wachstumsretardierung am wenigsten beeinträchtigt und der Thoraxdurchmesser reagiert am schnellsten aufgrund der hepatischen Reaktion auf Malnutrition (Hansmann 1976, 1984). Daher bestimmt man über alle drei Parameter das Wachstum, vergleicht diese untereinander und ermittelt gegebenenfalls eine pathologische Plazentaperfusion mit der Dopplersonographie.

Die Kombination aus den diagnostischen Methoden Ultraschallfetometrie und Doppler hat den höchsten Stellenwert in der pränatalen Diagnostik der Wachstumsretardierung (Baschat and Harman 2001), (Galan, Ferrazzi et al. 2002), (Marsal 2002). Die Fruchtwasserkontrolle zählt ebenfalls zu den additiven Ultraschallbestimmungen, hier ist der Nachweis eines Oligohydramnions ein ausschlaggebendes Indiz für fetale Reaktionen bei Wachstumsretardierung. Dieses entwickelt sich jedoch erst im fortgeschrittenem Stadium einer fetalen Malnutrition und kann nicht als alleiniger Parameter zur Diagnose Verwendung finden (Risikoschwangerschaft und –geburt).

Die Konsequenzen einer Plazentainsuffizienz erscheinen meistens in Form von intrauteriner Wachstumsretardierung mit „small for gestational“ (SGA)- Babies (Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile ihres Wachstumsalters und unter 2500 g), des weiteren kommen intrauterine Asphyxie bis hin zum intrauterinen Fruchttod gehäuft vor (Pfleiderer). Postnatal ergibt sich für das Kind ein erhöhtes Risiko an intraventrikulären Hämorrhagien, nekrotisierenden Enterocolitiden, Lungen- und Kreislaufkrankungen zu leiden (Baschat and Harman 2001). Es bestehen ein zehnfach erhöhtes Totgeburtrisiko, sowie ein siebzigfach erhöhtes neonatales Mortalitätsrisiko (Stallmach, Hebisch et al. 2001).

Therapeutische Maßnahmen bei Plazentainsuffizienz stehen nur in geringem Maße zur Verfügung und haben bisher nur zweifelhafte Erfolge gezeigt. Die Therapieansätze sind

symptomatisch und beschränken sich meist auf die antihypertensive Therapie (Wulf 1981), (Schröck 1987).

1.7 Auffälligkeiten bei fetaler Wachstumsretardierung

Es hat sich gezeigt, dass wachstumsretardierte Feten hypoglykämisch sind, was auf eine verminderte Perfusion zurückzuführen ist und nicht etwa auf eine verringerte Gluconeogenese des Feten (Economides, Nicolaides et al. 1990). Die fetale Hypoglykämie resultiert folglich aus der verminderten Glucosezufuhr, welche Konsequenz einer schlechten Plazentaperfusion ist. Es lässt sich signifikant nachweisen, dass die Hypoglykämie mit schlechten Dopplerwerten der Umbilikalarterien korreliert. Des Weiteren fand Economides heraus, dass eine Korrelation zwischen maternofetalem Glucosegradienten und fetaler Hypoxie besteht. Je schlechter die maternale Glucoseversorgung ist, desto gravierender ist auch die fetale Hypoxie. Die Hypoglykämie wachstumsretardierter Feten ist weder durch einen erhöhten fetalen Glucoseverbrauch, noch durch eine verminderte endogene Glucoseproduktion zu erklären, sondern nur durch die maternale Glucoseversorgung oder durch eine verringerte placentare Austauschfläche, denn die Glucosetransporterichte bleibt unverändert (Jansson, Wennergren et al. 1993), (Economides and Nicolaides 1989). Daraus ergibt sich eine insgesamt verminderte Plazentaaktivität bei Hypoglykämie, da Glucose als Energiequelle zur Synthese von Proteinen, Steroiden und auch für aktive Transportmechanismen nicht ausreichend vorhanden ist (Malek, Sager et al. 1996).

Plazenten, bei denen Plazentainsuffizienz vorliegt, zeigen eine erhöhte Corticotropinreleasing Hormon (CRH) Produktion, was auf eine Autoregulation der Plazentaperfusion bei verschlechterter Durchblutung hinweisen kann. Durch CRH steigt die NO – Synthetase – Aktivität, was wiederum zu erhöhten NO–Werten führt. NO (Stickstoffmonoxid) ist ein Vasodilatator und kann zu einer Verbesserung der Plazentaperfusion maßgeblich beitragen (Wallace and Baker 1999), (Chitrit, Caubel et al. 2000).

1.8 Prophylaxe und Therapiemöglichkeiten der Plazentainsuffizienz

Zur Prophylaxe der Plazentainsuffizienz sollten disponierende Faktoren wie Mangelernährung, Nikotin- und Drogenabusus, sowie übermäßige physische und psychische

Belastung vermieden werden. Die therapeutischen Möglichkeiten der Erkrankung sind begrenzt. Nach Wulf (Das Plazentainsuffizienzsyndrom) sollte bei manifester Plazentainsuffizienz Bettruhe verordnet werden, in der Annahme, dass jegliche körperliche Betätigung die Uterusdurchblutung einschränkt. Perfusionssteigernd wirken auch zentral und peripher angreifende Antihypertensiva wie α -Methyldopa oder Dihydralazin, die besonders im Falle von Präeklampsie zum Einsatz kommen. Tokolytika können ebenfalls durchblutungsverbessernd wirken (Wulf 1981), (Rath 1997). Bei akuter fetaler Gefährdung und bei Wachstumsstillstand sollte so schnell wie möglich die Sectio caesarea angestrebt werden. Daher ist es wichtig, frühzeitig mit der Lungenreifungsbehandlung mittels Betamethason einzusetzen, um die Lungenreifung zu beschleunigen (Pollack, Yaffe et al. 1997).

Andere Therapiemöglichkeiten werden diskutiert. So z.B. die Low-Dose-Aspirin-Therapie, bei der durch Cyclooxygenasehemmung und damit durch verminderte Synthese von Thromboxan und minimal erhöhter Synthese von Prostacyclin, die Gerinnung beeinträchtigt werden soll. Folglich soll eine verbesserte Perfusion durch erhöhte Blutliquidität gewährleistet sein. Dieser Therapieansatz ist allerdings noch sehr umstritten. 1995 berichtete Newnham, dass eine Aspirintherapie mit Gaben von 100 mg/Tag bei Patientinnen mit Wachstumsretardierung und Plazentainsuffizienz nicht zur Verbesserung der Perfusionswerte, gemessen via Dopplersonographie, führte (Newnham, Godfrey et al. 1995). Aus einer Meta – Analyse von 1997 geht hervor, dass es sinnvoll ist, bei Schwangerschaften, die dem Risiko einer Wachstumsretardierung oder Präeklampsie unterworfen sind, eine prophylaktische Therapie von (100 – 150) mg Aspirin pro Tag, beginnend zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche, einzusetzen (Leitich, Egarter et al. 1997). Eine neuere Studie von 1999 ergibt, dass die Low-Dose-Aspirin-Therapie bei Frauen mit abnormen Dopplerwerten und wachstumsretardierten Feten keinen Vorteil bewirken kann (McCowan, Harding et al. 1999), (Newnham, Godfrey et al. 1995).

Als weiterer Therapieansatz wird die Glucosetherapie diskutiert. Patientinnen mit Plazentainsuffizienz und intrauteriner Wachstumsretardierung werden mit glucosehaltigen Infusionen behandelt, um so die Perfusion wieder zu steigern und damit fetales Wachstum und Reifung zu gewährleisten. Zu diesem Ansatz gab es Studien, bei denen jeweils unterschiedliche Infusionen verabreicht wurden. Es zeigten sich Erfolge im Sinne von verbesserten Verlaufparametern, Prolongation der Schwangerschaft und auch verringerte perinatale Mortalität (Beischer and O'Sullivan 1972), (Drew, Beischer et al. 1993) (Beischer, Brown et al. 1991), (Dudenhausen and Saling 1984), (Sabata 1984). Allerdings gab es auch

einen Bericht, der die geschilderten positiven Ergebnisse nicht bestätigte (Viehweg, Ruckhaberle et al. 1987).

Aufgrund dieser Widersprüche soll in dieser Studie die Effektivität der Glucosetherapie genauer untersucht werden.

1.9 Dopplersonographie als diagnostischer Parameter zur Beurteilung der Plazentaperfusion

1.9.1 Definition

Die Blutströmungsmessung mittels Dopplersonographie ist eine auf Schallwellenanalyse beruhende nichtinvasive, physikalische Untersuchungsmethode der Hämodynamik. Sie macht sich den Dopplereffekt zu Nutze, der darauf beruht, dass einfallende Wellen durch bewegte Partikel bei der Reflexion in Abhängigkeit von deren Geschwindigkeit und Richtung in der Frequenz moduliert werden (Vetter et al.).

Zum Verständnis der Meßmethode werden im Folgenden kurz hämodynamische Aspekte betrachtet. Das Druck- und Strömungsverhalten ist durch drei Größen beeinflusst:

1. den Widerstand R , der durch den Radius r , die Gefäßlänge l , und die Blutviskosität μ bedingt ist.
2. die Trägheit, die durch r , l , und die Dichte des Blutes θ bedingt ist.
3. die Gefäßcompliance, die ihrerseits durch r , l , den Gefäßdurchmesser d und einer Materialkonstante bestimmt ist.

Alle drei Größen werden unter dem Begriff Impedanz zusammengefasst.

Die Transmission der Pulswellen ist von der Impedanz abhängig. So kommt es z.B. durch Gefäßabgänge zur Reflexion und dadurch bedingt zu Einschnitten in den Druck-Strömungskurven. Der Blutstrom seinerseits ist abhängig von pulsbedingten Veränderungen des Blutdrucks, der Blutströmungsgeschwindigkeit und dem Geschwindigkeitsprofil, welches die Verteilung von unterschiedlich schnellen Anteilen der Blutsäule über den Gefäßquerschnitt meint (Vetter et al.).

1.9.2 Dopplereffekt

Der Dopplereffekt beschreibt die bewegungsabhängige Frequenzmodulation von reflektierten Wellen; im Falle der Sonographie sind diese Schallwellen. Bei Annäherung von Wellen an einen Punkt erhöht sich die Frequenz um einen bestimmten Betrag und bei Distanzabnahme

verringert sich die Frequenz. Diese Frequenz nennt man auch Dopplerverschiebefrequenz (fd) (Doppler shift frequency). In der sonographischen Diagnostik liegen die Ultraschallfrequenzen im nicht hörbaren Bereich von 1-10 MHz und werden zur Lokalisation von schallreflektierenden Strukturen benutzt. Die Dopplerverschiebefrequenzen sind hingegen akustisch wahrnehmbar (20-20000 Hz). Mit Hilfe eines Frequenzanalysators kann somit ein akustischer Eindruck von beweglichen Teilchen (Blutkörperchen in Blutgefäßen) im Ultraschallstrahlbereich gewonnen werden. Zur objektiven qualitativen und quantitativen Einschätzung dieses Eindrucks bedarf es einer Frequenzanalyse.

Aus der Dopplergleichung: $fd = 2fo * v * \cos q * 1/c$

geht hervor, dass die Shiftfrequenz von folgenden Parametern abhängig ist:

- der Sendefrequenz fo
- der Geschwindigkeit des Objektes v
- dem Winkel zwischen Schallstrahl und Bewegungsrichtung q
- der Geschwindigkeit des Schalls im beschallten Medium c

1.9.3 Auswertung von Dopplerkurven

Ausgewertet wird die Differenz zwischen ausgesandter und empfangener Ultraschallfrequenz. Diese Frequenzverschiebung gibt die Geschwindigkeit des Blutstroms in einem Gefäß wieder. Sie wird einerseits hörbar gemacht und andererseits in Form der Dopplerkurve dargestellt.

Die Systole ist durch die kardiale Kontraktionskraft bedingt, der systolische Abfall nach dem Maximum durch Gefäßwandcompliance, der Entfernung des Dopplermesspunktes von den Aortenklappen und dem peripheren Widerstand. Der enddiastolische Fluss spiegelt die peripheren Widerstandsverhältnisse wieder.

Ein geringer Gefäßwiderstand R bedingt einen hohen diastolischen Flow.

Zur Beurteilung des arteriellen umbilikalen und zerebralen Flows dienen sowohl der Resistance-Index (RI), als auch der Pulsatilitätsindex (PI). Diese werden daher auch im Rahmen dieser Studie als die diagnostischen Parameter zur Auswertung der Glucosetherapie verwendet.

Der RI (Pourcelot-Index), ist definiert als:

(maximale systolische Amplitude – minimale diastolische Amplitude) / max. syst. Amplitude.

Der PI (Gosling – Index) als:

(max. syst. Ampl – min. diast. Ampl.) / über die Herzaktion gemittelte Amplitude (Sohn et al.).

Der RI dient als Parameter zur Beurteilung des Widerstandes in den peripheren Arterien und der PI zur Beurteilung des Schweregrades von Gefäßobstruktionen (Ortwin Ruhland).

1.9.3 Dopplersonographie in der Geburtshilfe

In der Geburtshilfe werden folgende zwei arterielle Gefäße obligat berücksichtigt: Die A. umbilicalis und die A. cerebri media.

Zunächst wird eine Dopplerkurve für die A. umbilicalis erstellt. Sollten hier pathologische Flüsse auftreten, misst man noch den Flow der A. cerebri media fetalis. Ein geringer Widerstand R in der A. umbilicalis bedingt immer einen hohen enddiastolischen Flow, was eine gute Perfusion bestätigt. Pathologisch sind stets niedrige oder gar fehlende enddiastolische Kurven oder auch ein seltener diastolischer Rückfluss (reversed flow). Alle drei Befunde sprechen für eine bedrohliche fetale Situation (Sohn et al., Vetter et al.). Der PI ist ein Absolutwert. Er berücksichtigt statt der systolischen Maximalgeschwindigkeit im Nenner des Quotienten die mittlere maximale Flussgeschwindigkeit. RI und PI sind Prozentwerte und bieten somit den Vorteil, dass die Größenordnung der diastolischen Flusskomponente gut zu ersehen ist. Je mehr diese abfällt, desto höher ist RI/PI. Ein diastolischer Nullfluss liegt vor, falls $RI = 100\%$ bzw. $= 1$.

1.9.4 Dopplerwerte in der normalen Schwangerschaft

Während der unkomplizierten Schwangerschaft sollte der RI der A. umbilicalis im Schnitt zwischen 0,85 und 0,35, der PI zwischen 0,45 und 1,55 liegen und in der A. cerebri media zwischen 3,1 und 0,9, bzw. der RI zwischen 0,95 und 0,5 liegen (Sohn, Voigt, Vetter). Zwischen der 20. und 40. Schwangerschaftswoche fällt der RI in der A. umbilicalis durchschnittlich von 71% (0,71) auf 57% (0,57) ab. Dies bedeutet, dass der diastolische Flow steigt, weil sich der Widerstand in der Schwangerschaft reduziert. Dieser Aspekt ist gut auf die oben beschriebenen placentaren Umbauvorgänge zurückzuführen, die dafür sorgen, dass eine optimale fetale Versorgung - trotz ansteigenden Mehrbedarfs - während des Wachstums gewährleistet ist. Ein leichter Abfall des RIs ist auch in der A. cerebri media zu beobachten (Sohn et al.). Nach der 39. Schwangerschaftswoche steigen die Impedanzindizes RI und PI allerdings wieder an, was auf eine schlechtere Perfusion zurückzuführen ist, die ihrerseits durch Alterungsprozesse der Plazenta zu erklären ist (Vetter et al.).

1.9.5 Zeitpunkt messbarer Blutströmungen in der Schwangerschaft

Vor der 10. Schwangerschaftswoche ist weder in der A. umbilicalis noch in der A. cerebri media ein enddiastolischer Blutfluss messbar. Zwischen der 10. und 20. Woche erscheint erstmals ein enddiastolischer Fluss in der A. cerebri media, was auf den nun abnehmenden Widerstand und die verstärkte cerebrale Perfusion zurückzuführen ist. Ab der 12. Woche ist auch ein enddiastolischer Fluss in der Umbilikalarterie zu messen, vermutlich ebenfalls auf den abnehmenden Gefäßwiderstand zurückzuführen.

1.9.6 Pathologische Dopplerwerte

Ein pathologischer arterieller Flow liegt dann vor, wenn oben genannte Werte überschritten werden. Liegen ein diastolischer Nullfluss (Zero Flow) oder ein Rückfluss (reversed Flow) der Umbilikalarterie vor, so sollten unbedingt die Flowparameter der A. cerebri media fetalis untersucht werden.

Für den RI der A. umbilicalis liegen grenzwertige Dopplerergebnisse zwischen 0,85 und 0,35, in der A. cerebri media sollte der RI möglichst zwischen 0,95 und 0,5 liegen (Vetter, Sohn, Voigt).

Für den PI gelten Werte zwischen 1,55 und 0,45 in der Umbilikalarterie und in der A. cerebri media zwischen 3,1 und 0,9 als pathologisch.

Zero Flow oder auch reversed Flow bedeuten die größte Einschränkung der fetoplazentaren Perfusion und zwar hervorgerufen durch drei Ursachen:

1. unreife Plazenta (oft bei Chromosomenaberrationen)
2. Entwicklungsstörungen der Plazenta bei reduzierter uteriner Perfusion
3. durch thrombotisch oder angiogenetisch bedingte Gefäßveränderungen.

Findet man neben genannten pathologischen Flowmustern in der Umbilikalarterie einen gesteigerten Flow (RI niedrig) in der A. cerebri media, so deutet dies auf eine fetale Kreislaufzentralisierung hin, wie sie auch beim Erwachsenen im Schockzustand zu finden ist. Diese Zentralisation ist auf einen reduzierten Perfwiderstand (bes. bei intrauteriner Wachstumsretardierung) zurückzuführen, sodass die Zentralisation zugunsten des Gehirns (Brain-sparing-effect) ausfällt, damit eine genügende Sauerstoffsättigung gewährleistet ist. Allerdings kann dies eine reduzierte Sauerstoffsättigung zum Geburtszeitpunkt nach sich ziehen. Nimmt die Kreislaufzentralisation zu, was über die abfallenden RI- Dopplerwerte in der A. cerebri media deutlich wird, so steigt auch das Risiko für eine fetale Gefährdung (Sohn et al.).

Thompson et al. fanden anhand eines Modells heraus, dass der PI mit zunehmender, diffuser Obliteration der placentaren Gefäße ansteigt (Thompson and Trudinger 1990). Demnach steigt der PI um 10 – 20 % bei einer prozentualen Obliteration von 50 und bei stärkerem Verschluss erfolgt ein noch steilerer Anstieg des Pulsatility Indexes.

1.9.7 Dopplerbefunde bei Plazentainsuffizienz und anderen Krankheitsbildern

Es hat sich herausgestellt, dass sich die Dopplerwerte im Schnitt 10 – 16 Tage vor möglicher Diagnose eines pathologischen CTGs verschlechtern, woran gut zu erkennen ist wie wichtig die Dopplersonographie gerade bei Risikoschwangerschaften ist (Pardi, Marconi et al. 2002), (Vetter et al.). Dopplerergebnisse korrelieren auch signifikant mit dem fetalem outcome, so haben Kinder mit einem Einminuten Apgar zwischen zwei und sieben häufig deutlich schlechtere Flowergebnisse, als solche mit einem Einminuten Apgar über acht. Auch bei erniedrigtem Nabelschnurarterien-pH ist ein abweichender Flow festzustellen. Der Apgarwert nimmt mit zunehmender Plazentainsuffizienz ab und RI und PI werden immer pathologischer. Kinder mit hochpathologischen Flowparametern während der Schwangerschaft zeigen schwerste Adaptionstörungen (Trudinger, Cook et al. 1991), (Trudinger, Giles et al. 1985), (Trudinger, Cook et al. 1987), (Vetter et al.).

Eine chronische Minderperfusion der fetalen Gefäße, diagnostiziert anhand der Dopplermethode, verweist auf eine permanente nutritive Mangelversorgung des Kindes, wodurch die fetale Entwicklung je nach Pathologie des Flows beeinträchtigt ist und zur intrauterinen Wachstumsretardierung führen kann. Diese ist in den meisten Fällen durch eine Plazentainsuffizienz hervorgerufen, aber kann auch durch Präeklampsie, Embryopathien, Infektionen etc. bedingt sein.

Durch Ermittlung von präpathologischen oder hochpathologischen Messungen lassen sich frühzeitige Lungenreifung und die Entbindung planen, was durch das verbesserte fetale outcome unter Beweis gestellt wird. Bei schwerster Plazentainsuffizienz ist die Schwangerschaft im Schnitt um vier Wochen verkürzt und somit kann es zu deren neonatologischen Komplikation der unzureichenden fetalen Lungenreifung kommen, welche zum respiratory distress syndrome führt. Mittels Dopplerdiagnostik lassen sich zu einem frühen Zeitpunkt verschlechterte Perfusion und damit fetale Mangelversorgung darstellen, sodass für den Feten lebenswichtige Maßnahmen ergriffen werden können. Der Zusammenhang zwischen perinataler Morbidität und dem Grad der pathologischen Flow-Verschlechterung ist hochsignifikant.

Bei Präeklampsie finden sich dann verschlechterte Dopplerwerte, wenn der Fetus dystroph ist. Beim eutrophen Feten finden sich auch im Falle der Präeklampsie normale Flowwerte (Vetter et al.). Verschlechterte Werte können auch bei Oligohydramnion vorliegen, hier kommt es zur Nabelschnurkompression und damit zu einer Widerstandszunahme. Dies zeigt wiederum den Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplermustern und den Nabelschnurarierenströmungskurven (Vetter et al.).

1.9.8 Dopplerbefunde in Abhängigkeit von medikamentöser Therapie

Eine Tokolyse mit β_2 – Sympathomimetika (Fenoterol = Partusisten) bewirkt einen signifikanten Abfall des RIs und damit eine Zunahme der diastolischen Maximalgeschwindigkeit. Dieser Effekt scheint unabhängig von der Dosis und Applikationsform zu sein. Vermutlich liegt die Ursache hierfür einerseits in dem durch β_2 – Sympathomimetika veränderten Spannungszustand der kleinen Gefäße, wodurch der placentare Strömungswiderstand abnimmt und andererseits in der durch dieses Medikament induzierten Kreislaufstimulation (Vetter et al., Sohn et al.). Dieser günstige Effekt wurde allerdings nur bei dystrophen Kindern beobachtet und nicht bei eutrophen Kindern. Des weiteren ist dieses Ergebnis auch nicht zu erzielen, wenn schon ein Zero Flow oder ein stark gesteigerter uteriner Widerstand vorherrschen (Sohn et al.).

Aus einer Studie von Wallace et al. geht hervor, dass durch Celestangaben (Betamethason) pathologische Flowwerte kurzzeitig verbessert werden können (Wallace and Baker 1999). Der placentare Gefäßwiderstand der Umbilikalarterien sinkt innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation, wobei der Mechanismus allerdings nicht ganz klar ist. Es wird diskutiert, ob die placentare CRH-Produktion (Corticotropinreleasing Hormon) ansteigt und diese dann die Stickstoffmonoxid-Synthetase-Aktivität heraufsetzt, sodass es zu einer vermehrten Bildung des hochpotenten Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) kommt. Allerdings soll dieser Effekt nur bei abnormen Flow zu verzeichnen sein. Die Perfusionsverbesserungen halten nur kurzfristig an. Eine weitere Studie unterstützt die Vermutung des günstigen Effekts von Bethametason, doch sind hier signifikante Flowverbesserungen nur für den PI der A. cerebri media gefunden worden. Diese Studie bezog sich auf gesunde Schwangerschaften (Chitrit, Caubel et al. 2000). Insgesamt bleibt anzumerken, dass hier noch weitere Untersuchungen durchzuführen sind, um diesen Effekt zu untermauern.

Dihydralazin (Nepresol) wird in der antihypertensiven Therapie eingesetzt, wenn eine schnelle Blutdrucksenkung notwendig ist. Durch direkte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur der Arteriolen ist es ein potenter Vasodilatator, sodass dieses Medikament auch einen positiven Einfluß auf den Gefäßwiderstand in der Plazenta und den fetalen Gefäßen hat. Es ist dadurch unter Dihydralazintherapie ein signifikanter Abfall des PIs der Umbilikalarterie zu sehen (Harper and Murnaghan 1991).

α-Methyldopa (Presinol) hat keinen Einfluss auf den PI der Umbilikalarterie. Allerdings bewirkt das Medikament eine PI-Verringerung in den Plazentaarterien bei Präeklampsie und chronischer Hypertonie (Rey 1992).

1.9.9 Auswirkungen der Körperposition im dritten Trimenon auf die Perfusion

Im Stehen und im Sitzen ist ein erhöhter arterieller Widerstand zu verzeichnen, was zu einem Anstieg des RIs und damit zu einer verschlechterten Perfusion in den uterinen und placentaren Gefäßen führt. Daher ist es sinnvoll, bei fetaler Retardierung und vorzeitiger Wehentätigkeit Bettruhe einzuhalten.

2 Material und Methoden

Untersuchungskollektiv

2.1 Auswahl der Patientinnen

In dieser Studie wurden die pränatalen Daten von 166 Patientinnen erfasst, die zwischen 1987 und 2000 wegen Plazentainsuffizienz in der Universitätsfrauenklinik Münster stationär behandelt und schließlich auch entbunden wurden. Die Diagnose wurde mit Hilfe der Ultraschallfetometrie und des Dopplerultraschalls gestellt.

91 Patientinnen wurden im Rahmen dieser prospektiv angelegten Studie zusätzlich zur gewöhnlichen Medikation mit Glucoseinfusionen behandelt und 75 Patientinnen mit gewöhnlicher Medikation. Da es noch keine adäquate Therapie der Plazentainsuffizienz gibt, ist mit gewöhnlicher Medikation die symptomatische Therapie gemeint. Frauen, die unter Bluthochdruck litten, erhielten Nepresol, Patientinnen, die unter vorzeitiger Wehentätigkeit litten, erhielten für 48 Stunden Partusisten und fast alle erhielten Celestan (3 x 8 mg/24 Stunden, einmalige Applikation) zur Lungenreifung des ungeborenen Kindes. Zusätzlich wurde der Ausgangsdopplerwert als Kriterium dafür berücksichtigt, wie pathologisch die placentare Perfusion vor Glucoseinfusionsbeginn war. Des weiteren wurde zwischen Patientinnen mit Nebendiagnose Präeklampsie und solchen ohne Präeklampsie unterschieden. Manche Frauen konnten nur weniger als neun Tage mit Infusionen behandelt werden, da die Geburt nicht mehr aufzuhalten war. Diese sind aufgeführt.

2.2 Gruppeneinteilung

Die mit der Diagnose Plazentainsuffizienz aufgenommenen Patientinnen ließen sich anhand dopplersonografischer, nebendiagnostischer und therapeutischer Unterschiede, sowie aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften in 10 Untergruppen mit den genannten 4 Schwerpunkten einteilen.

1. therapeutische Unterschiede:

Gruppe 1 (n = 47) mit Glucoseinfusionstherapie (G 20, 84 ml/h)

Gruppe 2 (n = 27) mit alternierender Glucoseinfusionstherapie (G20, 84 ml/h im Wechsel mit G40, 42 ml/h)

Gruppe 3 (n = 63) ohne Glucoseinfusionen

2. nebendiagnostische Unterschiede:

Gruppe 4 (n = 49) Patientinnen der Gruppen 1 und 2 ohne Nebendiagnose Präeklampsie

Gruppe 5 (n = 25) Patientinnen der Gruppen 1 und 2 mit Nebendiagnose Präeklampsie

3. Mehrlingsschwangerschaften

Gruppe 6 (n = 17) Patientinnen mit Mehrlingen und Glucoseinfusionen (G20, 84 ml/h oder G40, 42 ml/h)

Gruppe 7 (n = 12) Patientinnen mit Mehrlingen ohne Glucoseinfusionen

4. dopplersonografische Unterschiede

Gruppe 8 (n = 33) Patientinnen der Gruppen 1 und 2 mit normalen Dopplerausgangswerten ($RI < 0,85$)

Gruppe 9 (n = 14) Patientinnen der Gruppen 1 und 2 mit grenzwertigen Dopplerausgangswerten ($RI 0,85 - 0,99$)

Gruppe 10 (n = 7) Patientinnen der Gruppen 1 und 2 mit pathologischen Dopplerausgangswerten ($RI > 1$)

Neben diesen 4 Schwerpunkten der Gruppeneinteilung wurden noch zusätzliche gruppeninterne Unterscheide bezüglich der folgenden Punkte aufgeführt:

⇒ Nebendiagnosen

⇒ Patientinnenalter

⇒ Gravidität, Parität, Abortanzahl

⇒ Schwangerschaftstage bei Aufnahme und verbleibende Schwangerschaftstage in der Klinik bis zur Geburt

⇒ Medikation (Nepresol, Celestan, Partusisten)

⇒ Geburtsmodus

⇒ Apgarwerte, Geburtsgewicht, pH-Wert

⇒ Fetales Outcome

2.3 Aufarbeitung der vorhandenen Daten

Es wurde ein Auswertungsbogen erstellt, der neben den üblichen Daten (Name, Geburtsdatum, Aufnahmedatum, Anamnese, Geburten, Aborte, Alter, jetzige Schwangerschaftswoche, Blutdruck, sämtliche Diagnosen, Medikation) die Fetometrie- und Dopplerwerte enthält. Des Weiteren sind fetale Auffälligkeiten, Geburtsdatum und –modus, sowie die Sectioindikation erfasst. Von allen Kindern sind die Apgar-, pH- und Gewichtsdaten postnatal aufgeführt, sowie das weitere Outcome.

Die Datenerfassung erfolgte durch den im Anhang dargestellten Bogen und durch digitale Archivierung mittels des Programms Excel.

Zur Auswertung diente das Programm SPSS.

Hypothesenaufstellung und verwendete Auswertungsverfahren

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich überwiegend um die Vergleiche zwischen quantitativen, qualitativen sowie diskreten oder klassifizierten Merkmalen (Häufigkeiten und deren Verteilung) untereinander aus der gleichen "Stichprobe" bzw. Grundgesamtheit. Für sämtliche Vergleiche wurde die Nullhypothese (H_0) geprüft. Sie lautet: Der Anteil einer bestimmten Merkmalsausprägung (Beobachtung) ist in den Grundgesamtheiten gleich. Demgegenüber lautet die Alternativhypothese (H_1): Der genannte Merkmalsanteil ist in den Grundgesamtheiten nicht gleich. Eine entsprechende Entscheidung konnte zugunsten der H_1 jeweils getroffen werden, wenn das vereinbarte 5%-Niveau unterschritten wurde. Häufigkeitsanalysen klassierter bzw. qualitativ-verteilter Merkmale wurden in Kontingenztafeln zusammengefasst und mittels des χ^2 -Tests auf Signifikanz geprüft.

Der Vergleich zwischen so genannten quantitativen Daten (Variablen) erfolgte mittels der einfaktoriellen/einfachen Varianzanalyse (beim Vorliegen ≥ 3 Variablen) bzw. des t-Tests zwischen zwei Variablen. In der Regel handelt es sich hier um Mittelwertunterschiede. Bezüglich der Anwendung des t-Tests zwischen zwei Variablen sei darauf hingewiesen, dass neben der Datenart (quantitative oder diskret-verteilte Daten) die Normalverteilung in den Grundgesamtheiten vorausgesetzt wird. Für alle Vergleiche wurde auch hier eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% vereinbart. Ein t-Wert wird als signifikant betrachtet, wenn die empirische Wahrscheinlichkeit kleiner als die vereinbarte ist, d. h. sie liegt im Bereich $p \leq 0,05$. Trifft dies zu, dann können die Unterschiede bzw. die Zusammenhänge zwischen den verglichenen Merkmalen nicht als Zufallsprodukte angesehen werden; sie entstammen folglich unterschiedlichen Grundgesamtheiten.

Bezüglich der anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse sowie des t-Tests durchgeführten Mittelwertvergleiche wurde jeweils auf die Stichproben (Merkmale) mit gleicher bzw. ungleicher Varianz geachtet. Bei ungleicher Varianz wird eine Korrektur der Freiheitsgrade sowie der Konfidenzintervalle durch die Anwendung des F-Tests durchgeführt. Dies stellt eine Modifikation des t-Tests dar und ist als das "Fisher-Behrens-Problem" bekannt [Sachs, 1992 S. 355-358; vgl. auch Kollegium Biomathematik, 1975, S. 161 ff.]. Es wird hierbei vermutet, dass die Varianzen der normalverteilten Stichproben bzw. der Merkmale verschieden sind. Zur Prüfung dieser Vermutung wird jeweils unterstellt, dass die zu vergleichenden Varianzen der Stichproben (Merkmale) verschieden sind. Überschreitet der empirische F-Wert den entsprechenden Erwartungswert bzw. das Quantil bei den zugehörigen Freiheitsgraden und einem festgelegten Signifikanzniveau (hier: $p \leq 0,05$), dann wird die Annahme der Varianzhomogenität der überprüften Merkmale verworfen. Ist die Prüfgröße hingegen kleiner als das Quantil, kann die H_0 nicht abgelehnt werden. Dies wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die jeweiligen Ergebnisse und deren Interpretation berücksichtigt und erläutert.

Die Wirkung des Faktors (Messzeitpunkt) drückt sich in k Mittelwerten aus, die es zu vergleichen gilt. Für die varianzanalytischen Untersuchungen gilt das in Tabelle 1 ausgeführte Modell [vgl. Sachs 1992, S. 618 ff.; Janssen und Laatz 1999, Kapitel 14].

Tab. 1: Einfache bzw. univariate Varianzanalyse: Modell

Variationsquelle	SQA	Fg	MQ	F-Wert	p 0,05
SQA zwischen Spalten bzw. Zeitpunkten (A)	$SQ_{(A)}$	$Fg_{(A)}$	$SQ_{(A)}/Fg_{(A)}$	$MQ_{(A)}/MQ_{(f)}$	(?)
SQA zwischen Zeilen bzw. innerhalb Zeitpunkten {Fehler (f)}	$SQ_{(f)}$	$Fg_{(f)}$	$SQ_{(f)}/Fg_{(f)}$		
SQA Total (T)	$SQ_{(T)}$	$Fg_{(T)}$			

SQA = Summe der Abweichungsquadrate; MQ = mittlere Abweichungsquadrate; (?) Signifikanzniveau

Wesentlich ist bei der einfachen Varianzanalyse die Zerlegung der gemeinsamen Varianz in zwei Anteile:

1. SQA der Gruppen-/Zeitpunktmittelwerte um das Gesamtmittel, „SQA zwischen den Gruppen-/Zeitpunktmittelwerten“ (genannt $SQ_{(A)}$ bzw. Stichprobenfehler) und die
2. SQA der Einzelwerte um die Gruppenmittelwerte, „SQA innerhalb der Gruppen bzw. Messzeitpunkte“ (genannt SQ innerhalb bzw. (Rest-) Versuchsfehlervarianz: $SQ_{(f)}$).

Demnach gilt: $SQ_{(T)} = SQ_{(A)} + SQ_{(f)}$

mit den zugehörigen Freiheitsgraden $(n-1) = (n-k) + (k-1)$

(n = Fallanzahl, k = Anzahl der Gruppen/Zeitpunkte)

Die Quotienten aus den SQA und den zugehörigen Freiheitsgraden (Fg) werden als mittlere Quadrate (MQ) bezeichnet.

Entstammen die Gruppen derselben Grundgesamtheit, dann sollten die Varianzen bzw. die mittleren Quadrate etwa gleich groß sein. Sind sie es nicht, das heißt, ist der Quotient aus $MQ_{(A)}$ zwischen und $MQ_{(f)}$ innerhalb größer als der durch $\hat{\nu}_1 = k-1$, $\hat{\nu}_2 = n-k$ und α vereinbarte kritische Wert der F-Verteilung, so befinden sich unter den Gruppen (Messzeitpunkten) solche mit unterschiedlichen Mittelwerten \bar{y}_i . Die Nullhypothese (H_0) $\bar{y}_1 = \bar{y}_2 = \dots = \bar{y}_k = \bar{y}$ wird somit anhand der Prüfgröße $MQ_{(A)}/MQ_{(f)}$ abgelehnt, wenn der berechnete F-Wert größer als der Erwartungswert $F_{(k-1; n-k; \alpha)}$ ist. In diesem Fall sind mindestens zwei Mittelwerte \bar{y}_i voneinander signifikant verschieden, d. h. die Alternativhypothese (H_1) $\bar{y}_i \neq \bar{y}_j$ für bestimmte i wird akzeptiert [vgl. auch Kollegium Biomathematik, 1975].

Wie bereits erwähnt wurde, drückt sich die Wirkung des Faktors k (hier: Zeit in Tagen) in den Mittelwerten aus, die untereinander verglichen werden sollen. Ausgangsbasis für die Beobachtungen der einzelnen Messzeitpunkte bildet das folgende lineare Modell:

$$y_{ip} = \mu + \alpha_i + \epsilon_{ip} \quad (\text{für: } i = 1, 2, \dots, k; \rho = 1, 2, \dots, n_i)$$

Es gilt: μ - allgemeines Mittel, α_i - Effekt der i ten Stufe des wirkenden Faktors A (Zeitfaktor: $i = 1, 2, \dots, k$), ϵ_{ip} - Messfehler, unabhängig und normalverteilt mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz σ^2 für alle i, k .

Zu bemerken ist dabei, dass es bei ungleichen Gruppengrößen (Stichproben) sinnvoll ist, nicht die Mittelwerte zugrunde zu legen, sondern das so genannte harmonische Mittel von k (Gruppen/Messzeitpunkte) n -Werten zu ermitteln. Dies wird nach folgender Formel bestimmt:

$$\tilde{n}_h = \frac{k}{\left(\frac{1}{n_1}\right) + \left(\frac{1}{n_2}\right) + \dots + \left(\frac{1}{n_k}\right)}$$

In der Berechnung aller Quadratsummen wird nun angenommen, dass jede Gruppe (Messzeitpunkt bzw. Messwiederholung) \tilde{n}_h Daten hat. Das harmonische Mittel ist dem arithmetischen Mittel vorzuziehen, weil der Standardfehler des Gesamtmittels proportional zu $1/n$, aber nicht zu n ist [Janssen und Laatz, 1999].

Bei unterschiedlicher (kleiner) Fallanzahl der Untergruppen ist dieses Modell zuverlässig, da ein so genannter Fehler 2. Art (d. h. die Nullhypothese annehmen) vermieden werden kann.

Häufigkeits- bzw. Mittelwertverteilungen wurden in der Regel in Tabellen zusammengefasst und/oder graphisch dargestellt. Alle diesbezüglichen Auswertungen erfolgten auf einem Personalcomputer mittels des Programmpakets SPSS (Version 10₁).

Sämtliche Graphen und Tabellen wurden aus dem Programm SPSS in Word überführt und bearbeitet. Diese sind unter dem Ergebnisteil aufgeführt und werden anschließend diskutiert.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungskollektiv

Ausgewertet wurden die Daten von 166 schwangeren Frauen, die zwischen 1992 und 2000 mit der Diagnose **Plazentainsuffizienz** in der Frauenklinik der Westfälischen- Wilhelms-Universität Münster betreut und schließlich dort entbunden wurden. Bei 91 Patientinnen wurden neben der herkömmlichen Therapie zusätzlich **Glucoseinfusionen** verabreicht, wobei hier unterschiedliche Infusionstherapien eingesetzt wurden. Die Untersuchte Stichprobe wurde nach Art der Therapie, Anzahl der Feten, Nebendiagnosen und Dopplerwert in mehrere Gruppen unterteilt. Bei allen Patientinnen wurde der „informed consent“ eingeholt und ein Gestationsdiabetes bzw. ein Diabetes mellitus ausgeschlossen.

In Gruppe 1 erhielten 47 Frauen G 20 Glucoseinfusionen, die mit 84 ml/h liefen. Von diesen wurden 11 Frauen weniger als neun Tage behandelt, weil die Entbindung nicht länger hinausgezögert werden konnte. In der 2. Gruppe wurden 27 Frauen mit einer alternierenden Glucosezufuhr behandelt, das heißt dass zwischen einer G 20 Therapie mit 84 ml/h und einer G40 mit 42 ml/h gewechselt wurde. Gruppe 3 mit einem Stichprobenumfang von 63 Personen bildet die Kontrollgruppe, in der keine Glucoseinfusionen verabreicht wurden. Mehrlingsschwangerschaften mit und ohne Glucosezufuhr wurden einzeln betrachtet, wobei in Gruppe 6 17 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften (16 Zwillingschwangerschaften und 1 Drillingsschwangerschaft) G 20 Infusionen mit 84ml/h erhielten. Gruppe 7 bildet die nicht glucosetherapierte Kontrollgruppe mit 12 Zwillingschwangerschaften.

Zusätzlich wurden Untergruppen gebildet, die getrennt betrachtet wurden. Die Gruppeneinteilung ergibt sich aus der Nebendiagnose Präeklampsie, bzw. aus dem Dopplerwert bei Aufnahme in die Klinik. Gruppe 5 mit einem Stichprobenumfang von 49 stellt alle Patientinnen mit der Diagnose Präeklampsie zusätzlich zur Plazentainsuffizienz dar und Gruppe 4 alle therapierten Patientinnen mit Plazentainsuffizienz ohne Präeklampsie. Alle Frauen der beiden Gruppen erhielten G 20 (84 ml/h) Infusionen. In Gruppe 8 sind alle Patientinnen zusammengefasst, die bei Aufnahme in die Klinik Dopplerwerte der Arteria umbilicalis (A.u.) unter 0,85 hatten. In Gruppe 9 diejenigen mit Dopplerwerten (A.u.) zwischen 0,85 und 0,99 und in Gruppe 10 befinden sich Schwangere mit Dopplerwerten (A.u.) über 1. In allen drei Gruppen bestand auch hier die Diagnose Plazentainsuffizienz und alle Patientinnen wurden mit G 20 (84 ml/h) Infusionen behandelt.

Gruppe	Glucosezufuhr in ml/h	Stichprobenumfang n
1	G 20 84 ml/h	47
2	Alternierende Glucosezufuhr	27
3	Kontrollgruppe ohne Glucosezufuhr	63
4	Patientinnen mit Glucosezufuhr ohne Präeklampsie	49
5	Patientinnen mit Glucosezufuhr mit Präeklampsie	25
6	G 20 84 ml/h bei Mehrlingsschwangerschaft	17
7	Kontrollgruppe mit Mehrlingsschwangerschaften	12
8	Patientinnen mit Glucosezufuhr und RI-Wert < 0,85	33
9	Patientinnen mit Glucosezufuhr und RI-Wert 0,85–0,99	14
10	Patientinnen mit Glucosezufuhr und RI-Wert >1	7

Tab 1.: In Tabelle 1 ist eine Übersicht über die Gruppeneinteilung gegeben

Einige Patientinnen hatten neben der Diagnose Plazentainsuffizienz noch weitere häufige Diagnosen. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 2) stellt die zusätzlichen Diagnosen bei Aufnahme gruppenbezogen dar.

Gruppe	Retardierung	Path.Doppler/CTG	Oligohydramnion	Ahydramnion
1	25	26	34	3
2	11	10	15	0
3	35	22	24	0
4	24	24	32	4
5	13	12	17	1
6	4	10	6	1
7	8	0	3	1
8	18	21	25	1
9	4	4	10	0
10	4	1	5	1

Tab. 2a: Anzahl der Patientinnen und Art der Zusatzdiagnose mit Gruppenbezug

Gruppe	Vorzeitige Wehen	V.a. HELLP	HELLP	Präeklampsie
1	3	3	1	11
2	2	2	4	14
3	7	2	17	27
4	0	2	3	0
5	0	2	2	25
6	3	0	0	2
7	6	0	0	3
8	1	4	3	7
9	0	0	1	6
10	0	0	0	3

Tab. 2b: Fortsetzung der Tabelle 2a

Zusätzlich traten noch folgende, seltenere Diagnosen auf:

Eine Patientin der Gruppe 1 hatte Epilepsie und Colitis ulcerosa, in Gruppe 2 hatte nur eine Patientin APC-Resistenz und V.a. Propfgestose, in Gruppe 3 litt eine Schwangere zusätzlich unter Whitw CRF, V.a. Propfgestose, Diabetes, V.a. PS/C-Mangel, Randsinusblutung, Lungenödem und Polyhydramnion, in Gruppe 4 lag bei jeweils einer Patientin Epilepsie, Colitis ulcerosa und eine APC-Resistenz vor, in Gruppe 5 konnte bei einer Schwangeren zusätzlich der V.a auf Propfgestose diagnostiziert werden und in Gruppe 7 bei einer Schwangeren V.a. PSC-Mangel.

Das **Alter** der untersuchten Frauen lag zwischen 18 und 41 Jahren.

In Tabelle 3 folgt die gruppenbezogene Darstellung des (mittleren) Alters

Gruppe	Alter	Mittleres Alter
1	18 - 39	29,4
2	23 - 37	30,2
3	19 - 41	30,2
4	18 - 38	28,5
5	21 - 39	30,7
6	24 - 40	30,8
7	24 - 35	30,8
8	18 - 39	29,8
9	22 - 37	31,6
10	24 - 38	30,7

Tab. 3: Durchschnittsalter der Patientinnen bezogen auf die Gruppe

Die Tabelle 4 im Anhang zeigt gruppenbezogen die **Gravidität**, **Parität** und die Anzahl der **Aborte** in den verschiedenen Gruppen

In den Gruppen 1, 4 und 10 liegt die Anzahl bezüglich der Gravidität ,Parität und der Aborte zu einer Patientin nicht vor.

Die anschließende Tabelle 5 zeigt die **Schwangerschaftstage** (SST) bei Aufnahme (SSTA), bei Entbindung (SSTE), den mittleren Schwangerschaftstag (MSSTA bzw. MSSTE) bei Aufnahme und Entbindung, sowie Schwangerschaftstage unter Beobachtung in der Klinik (SSTUB) und den mittleren Wert (MSSTUB) dazu, bezogen auf die Gruppe.

Gruppe	SSTA	MSSTA	SSTE	MSSTE	SSTUB	MSSTUB
1	163 - 252	210	179 – 261	225	7 - 57	16
2	126 - 238	202	163 – 254	219	7 - 50	16
3	62 - 280	209	105 - 290	221	7 - 104	22
4	126 – 252	209	163 – 261	225	7 - 57	17
5	163 – 245	203	179 – 258	218	7 - 50	15
6	159 - 242	186	172 – 252	217	8 - 43	20
7	181 - 249	192	196 – 159	234	7 – 76	25
8	175 - 252	212	196 – 261	220	7 - 57	16
9	181 - 238	210	196 – 251	223	7 – 37	15
10	163 - 217	196	179 - 238	208	7 - 22	13

Tab. 5: gruppenbezogene Darstellung der Schwangerschaftstage bei Aufnahme, Entbindung, unter Beobachtung in der Klinik und die zugehörigen mittleren Werte derselben

Zur Förderung der Lungenreife des ungeborenen Kindes erhielten 145 Frauen **Celestan**.

Zur Einstellung des Blutdruckes erhielten 58 Schwangere **Nepresol**.

34 Patientinnen erhielten zur Wehenhemmung **Partusisten**.

Der Gruppenbezug ist der untenstehenden Tabelle zu entnehmen.

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Celestan	44	26	47	46	24	17	11	32	12	7
Nepresol	4	11	20	2	13	0	0	3	4	1
Partusisten	3	5	12	6	5	2	5	3	0	3

Tab. 6a: medikamentöse Zusatztherapie der Schwangeren mit Gruppenbezug

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Celestan %	94	96	75	94	96	100	92	97	86	100
Nepresol %	9	41	38	4	52	0	0	9	29	14
Partusisten %	6	19	19	12	29	33	42	9	0	43

Tab. 6b: Prozentuale Darstellung der Medikamentengabe

Geburtsmodus: 166 Kinder wurden lebend geboren, davon 27 vaginal und 134 per Sectio und bei 5 Kindern ist der Geburtsmodus unbekannt. Die folgende Tabelle stellt den Geburtsmodus bezogen auf die jeweilige Gruppe dar:

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sectio	38	25	46	40	23	16	9	26	13	6
Vaginal	8	2	13	9	1	1	3	7	1	0
unbekannt	1	0	4	0	1	0	0	0	0	1
% Sectio	81	93	73	82	92	94	64	79	93	86
% Vaginal	17	7	21	18	4	6	6	21	7	0
% unbekannt	2	0	6	0	4	0	0	0	0	14

Tab. 7: Geburtsmodus mit Gruppenbezug

Im folgendem sind die **Apgarwerte** (A1- A3), der **pH-Wert**, das **Geburtsgewicht**, sowie die dazugehörigen Mittelwerte (MA1 – Mgr) der Kinder bezogen auf die Gruppe aufgeführt:

Gruppe	1	2	3	4	5
A1	1 – 10	2 – 10	2 – 10	1 - 10	2 – 9
MA1	7	7	7	8	6
A2	5 – 10	5 – 10	5 – 10	5 – 10	5 – 10
MA2	9	8	9	9	8
A3	8 – 10	7 – 10	8 – 10	8 – 10	7 – 10
MA3	9	9	9	9	7
pH	7,02 – 7,47	7,09 – 7,37	6,94 – 7,5	7,04 – 7,47	7,02 – 7,37
MpH	7,61	7,25	7,4	7,29	7,23
gr	450 – 3010	415 – 2170	685 – 3640	670 - 3010	415 – 2330
Mgr	1514,6	1228	1438,2	1519,8	1230

Tab. 8a : Apgar- und Ph-Wert, sowie Geburtsgewicht mit dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen 1,2,3,4 und 5

Gruppe	6.1.	6.2.	6.3.	7.1.	7.2.
A1	2 – 9	4 – 9	6 – 9	3 – 10	3 – 10
MA1	7	7	8	8	6
A2	6 – 10	7 – 10	6 – 10	6 – 10	7 – 10
MA2	9	9	9	9	8
A3	7 – 10	8 – 10	9 – 10	7 – 10	7 – 10
MA3	9	9	10	10	9
pH	7,25 – 7,38	7 – 7,34	7,14 - 7,38	7, 07 – 7,42	6,99 – 7,4
MpH	7, 31	7,26	7, 29	7, 31	7,27
gr	940 – 2470	740 – 2550	850 – 2110	615 – 2330	510 – 2050
Mgr	1644,6	1470	1525	1652,5	1578,3

Tab. 8b : Apgar- und Ph-Wert, sowie Geburtsgewicht mit dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen 6 und 7

Gruppe	8	9	10
A1	3 – 10	3 – 10	1 – 9
MA1	8	7	4
A2	7 – 10	6 – 10	5 – 10
MA2	9	8	7
A3	8 - 10	8 – 10	7 – 10
MA3	10	9	9
pH	7,02 – 7,43	7,1 – 7,36	7,04 – 7,33
MpH	7,29	7,25	7,19
gr	800 - 3010	605 – 2100	450 – 1010
Mgr	1682	1190,4	880,8

Tab. 8c : Apgar- und Ph-Wert, sowie Geburtsgewicht mit dazugehörigen Mittelwerten der Gruppen 8,9 und 10.

Gruppe	3	4	5	6	7	10
A1	7		3	1	2	1
A2	7		3	1	2	1
A3	7		3	1	2	1
pH	6		2	1	2	1
gr	8	1	2	2	2	1

Tab. 8c : Anzahl der fehlenden Werte pro Gruppe

In Gruppe 1 zeigten 6 Kinder post partum ein Respiratory Distress Syndrom (RDS) und mussten deshalb beatmet werden, eins dieser Kinder starb 12 Tage nach der Geburt.

Zwei Kinder der Gruppe 1 hatten eine necrotisierende enterocolitis (NEC).

Eine Patientin dieser Gruppe erlitt einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) am 179. Schwangerschaftstag. In Gruppe 2 hatte ein Kind ein RDS, eines eine NEC und eines hatte beides, dieses verstarb kurz nach der Geburt. Zwei Frauen erlitten einen IUFT, eine am 140. Schwangerschaftstag und die andere am 169. Schwangerschaftstag. In der Kontrollgruppe hatten drei Kinder ein RDS, ein Kind eine NEC. Und vier Feten hatten einen IUFT, wobei bei einem dieser Kinder eine Trisomie 18 vorlag. Die IUFT ereigneten sich am 104., am 137., am

190., am 184. Schwangerschaftstag, die Mutter eines dieser Kinder hatte ein HELLP-Syndrom.

3.2 Untersuchungsmethode

Zur Beurteilung des fetalen Zustandes wurde insbesondere die Dopplersonographie herangezogen, wobei hier der RI-Wert der Arteria umbilicalis (A.u.) am häufigsten gemessen wurde und sehr aussagekräftig bezüglich der Perfusion der uteroplazentaren Einheit ist (Marsal 2002), (Mitra, Seshan et al. 2000) . Um eine Aussage darüber zu treffen, ob die Glucosetherapie von Nutzen bei Plazentaperfusionsstörungen ist, werden die Gruppen bezüglich dieses Parameters verglichen und ausgewertet. Des weiteren wurden der PI-Wert der A.u. bestimmt, sowie seltener der RI- und PI- Wert der Arteria cerebri media. Da diese Werte seltener gemessen wurden, lassen sich diesbezüglich keine Aussagen treffen.

3.3 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf bei Therapie- und Kontrollgruppen

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf der Perfusion der Arteria umbilicalis fetalis (A.u.) des Patientinnenkollektivs anhand der Dopplergrößen RI und PI beschrieben. Dabei bedeuten RI Resistance Index und PI Pulsatility Index. Es werden die Untersuchungstage 1,4,7,14,21 und 28 aufgeführt. Zum ersten Tag wurden alle Werte zusammengefügt, die sich auf die Untersuchungstage null bis eins beziehen, zum vierten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage zwei bis fünf beziehen, zum siebten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage sechs bis neun beziehen, zum 14. Tag diejenigen die sich auf die Untersuchungstage 10 bis 18 beziehen, zum 21. Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage 19 bis 27 beziehen und zum 28. Tag diejenigen, die nach dem 27. Untersuchungstag erhoben wurden.

Dabei ist N der Stichprobenumfang an den jeweiligen Untersuchungstagen.

Aus den erhobenen Werten wurde der zu dem jeweiligen Untersuchungstag gehörende Mittelwert gebildet. Die hierzu erhobenen Daten sind tabellarisch und graphisch dargestellt und im Anschluss bezüglich ihrer Signifikanz (p) kommentiert.

3.3.1 Therapie und Beobachtung kürzer als neun Tage

Ergebnisse der Therapiegruppe 1

Die Tabellen 1a und 1b geben die berechneten Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI (Resistance Index) und PI (Pulsatility Index) zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder.

Wie aus Tabelle 1c ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte sowohl der Dopplergröße RI ($p = 0,11$) als auch der Größe PI ($p = 0,221$) statistisch nicht signifikant.

Den Kurvenverlauf der entsprechenden Mittelwerte veranschaulichen die Abbildungen 1a und 1b. In beiden Fällen zeigt sich ein leichter Anstieg der Mittelwerte nach Untersuchungstag vier.

Dopplergröße RI:

Tab. 1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	11	0,8064
4	9	0,8000
7	12	0,9017
Gesamt	32	0,8403

Dopplergröße PI:

Tab. 1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	11	1,5036
4	9	1,5278
7	11	1,8900
Gesamt	31	1,6477

Tab. 1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,11
PI	0,22

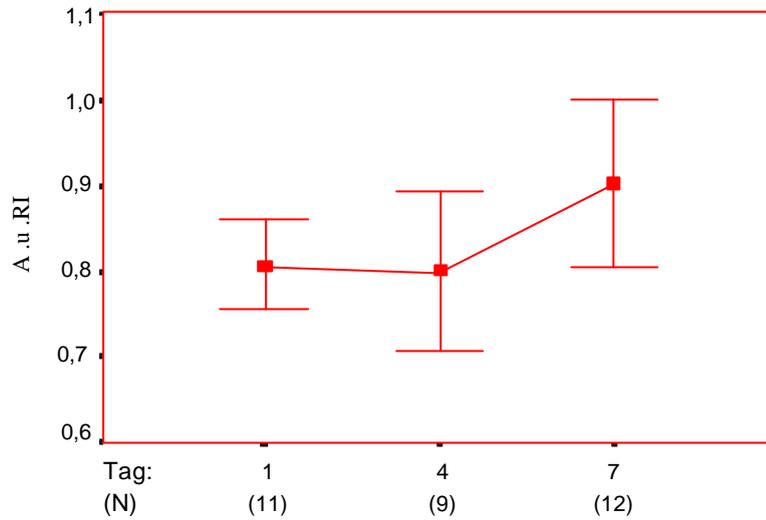


Abb. 1a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

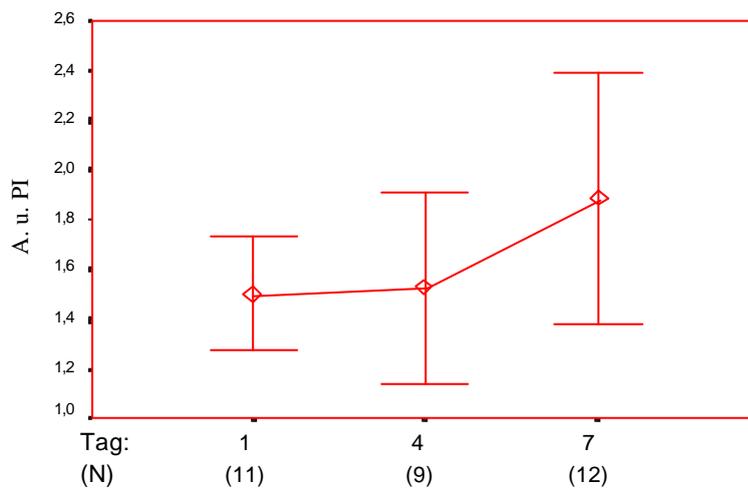


Abb. 1b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Therapiegruppe 2 (alt. Therapie)

Die Tabellen 2a und 2b geben die Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI und PI wieder und die Tabelle 2c deren Signifikanz. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Dopplergröße RI ($p = 0,39$). Die Abbildung 2a veranschaulicht den Verlauf und zeigt einen Kurvenabfall bis zum vierten Tag, sowie einen darauf folgenden Kurvenanstieg bis zum siebten Tag. Die Tabelle 2b zeigt die Fallzahlen und die entsprechenden Mittelwerte der Dopplergröße PI. Hier zeigt sich laut Tabelle 2c kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe PI ($p = 0,311$).

Die Abbildung 2b gibt den Kurvenverlauf der Mittelwerte wieder und verdeutlicht einen leichten Mittelwertabfall am vierten Untersuchungstag, welcher bis zum siebten Tag jedoch wieder ansteigt.

Dopplergröße RI:

Tab. 2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	6	0,9283
4	4	0,7550
7	8	0,9175
Gesamt	18	0,8850

Dopplergröße PI:

Tab. 2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	4	2,2825
4	4	1,4450
7	5	2,2080
Gesamt	13	1,9962

Tab. 2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,039
PI	0,311

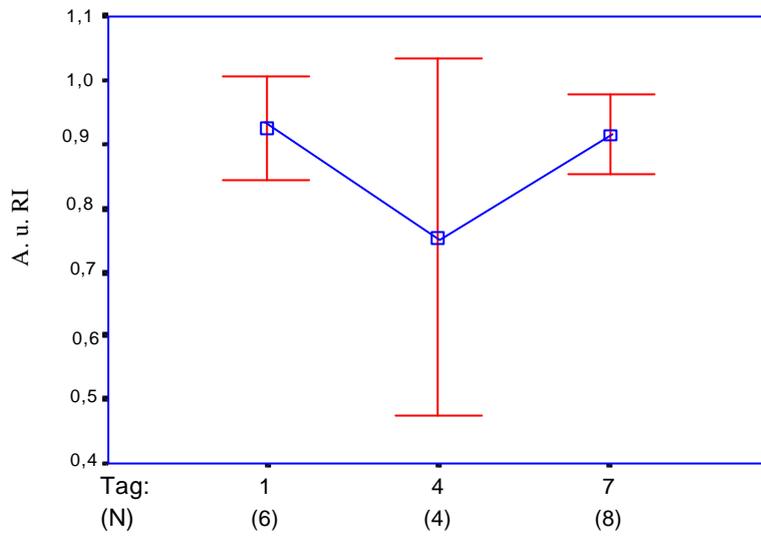


Abb. 2a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

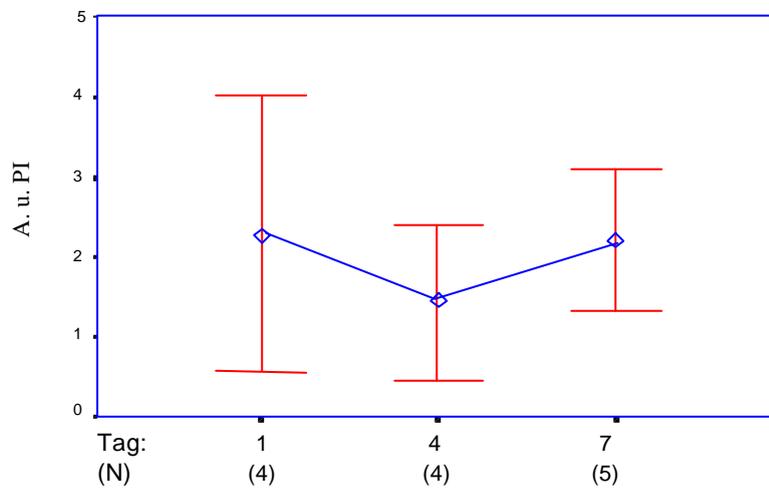


Abb. 2b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Gruppe 3 (Kontrollgruppe)

Die Tabellen 3a und 3b geben die Fallzahlen und die entsprechenden Mittelwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen wieder. Die Tabelle 3c zeigt deren Signifikanz.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Dopplergrößen RI ($p = 0,289$) und PI ($p = 0,373$).

Die Abbildungen 3a und 3b veranschaulichen den zugehörigen Kurvenverlauf und zeigen einen leichten Anstieg der Mittelwerte von Beobachtungstag eins bis sieben.

Dopplergröße RI:

Tab. 3a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	9	0,6767
4	7	0,6957
7	3	0,7600
Gesamt	19	0,6968

Dopplergröße PI:

Tab. 3b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	9	1,1156
4	7	1,1371
7	3	1,3433
Gesamt	19	1,1595

Tab. 3c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,289
PI	0,373

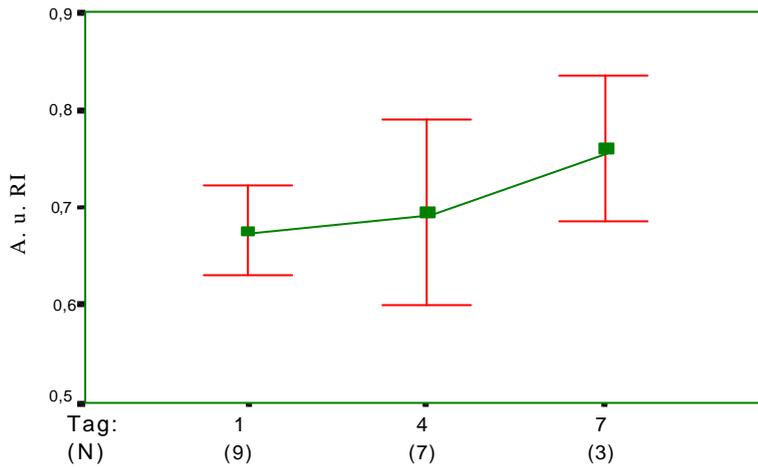


Abb. 3a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

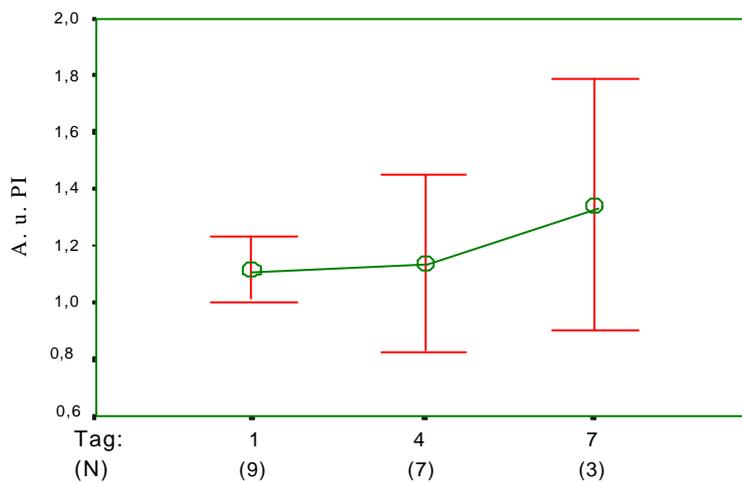


Abb. 3b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Gruppe 6 (Therapie bei Zwillingen)

In Gruppe sechs folgt zunächst die Betrachtung des normotrophen Zwillings und im Anschluss die des hypotrophen Zwillings.

Die Tabellen 6.1a und 6.ab geben die Fallzahlen und die entsprechenden Mittelwerte wieder.

Die Tabelle 6.1c zeigt deren Signifikanz. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied unter den Mittelwerten der Dopplergrößen RI ($p = 0,593$) und PI ($p = 0,916$) für den jeweiligen gesunden Zwillings in Gruppe sechs. Die Abbildungen 6.1a und 6.1b veranschaulichen den

Kurvenverlauf der Mittelwerte und zeigen für beide Größen ein nahezu unverändertes Bild im vorliegenden Beobachtungszeitraum.

Dopplergröße RI:

Tab. 6.1.a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	1	0,6800
4	2	0,5950
7	3	0,6167
Gesamt	6	0,6200

Dopplergröße PI:

Tab. 6.1.b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	1	0,9800
4	2	0,9050
7	3	0,9633
Gesamt	6	0,9467

Tab. 6.1.c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,593
PI	0,916

Betrachtung des hypotrophen Zwillings in Therapiegruppe 6

Die Tabellen 6.2a und 6.2b geben die Fallzahlen und die dazugehörigen Mittelwerte der Dopplergrößen RI und PI wieder. Tabelle 6.2c zeigt deren Signifikanz. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größen RI ($p = 0,638$) und PI ($p = 0,771$).

Die Abbildungen 6.2a und 6.2b zeigen die zugehörigen Kurvenverläufe.

Dopplergröße RI:

Tab. 6.2.a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	2	1,0000
4	3	0,9367
7	5	0,8760
Gesamt	10	0,9190

Dopplergröße PI:

Tab. 6.2.b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	2	3,0150
4	2	1,8700
7	5	2,6760
Gesamt	9	2,5722

Tab. 6.2.c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,638
PI	0,771

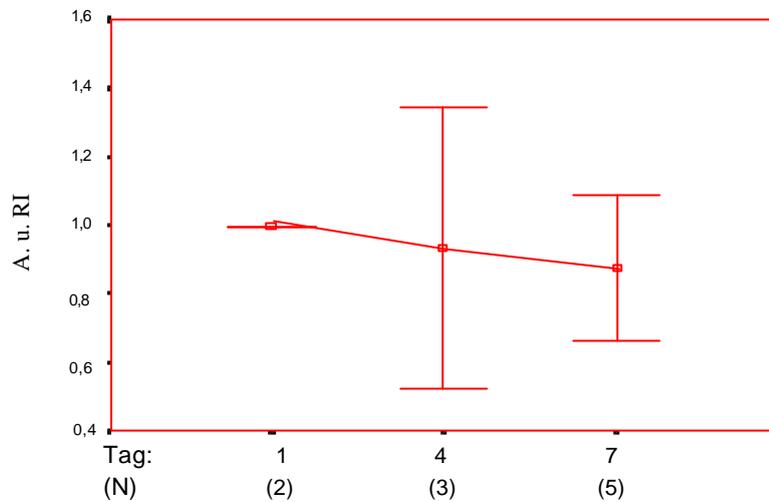


Abb. 6.2.a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis des hypotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

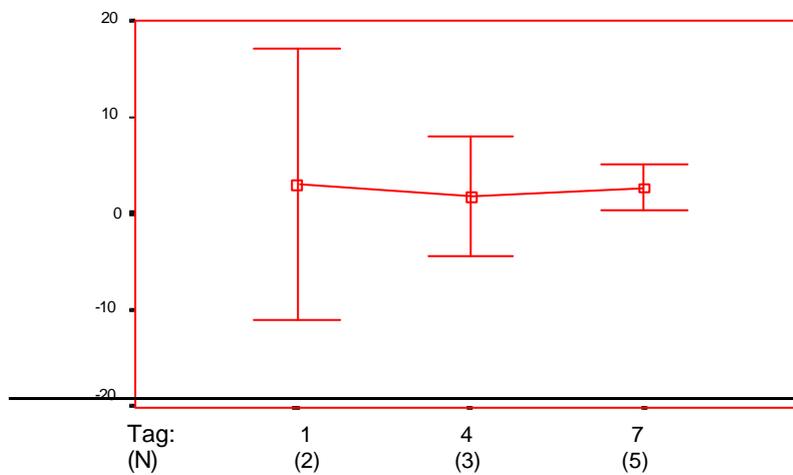


Abb. 6.2.b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des hypotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Für Gruppe sieben wurde aufgrund des geringen Stichprobenumfanges keine statistische Auswertung innerhalb des Beobachtungszeitraumes von neun Tagen durchgeführt

3.3.2 Therapie und Beobachtung länger als neun Tage

Im Folgenden sind die Dopplerergebnisse der Gruppen 1,2,3,6 und 7 sowie deren Signifikanz aufgeführt. Hierzu werden die Patientinnen aufgeführt, die länger als neun Tage beobachtet wurden. Zum ersten Tag wurden alle Werte zusammengefügt, die sich auf die Untersuchungstage null bis eins beziehen, zu Tag vier diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage zwei bis fünf beziehen, zu Tag sieben diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage sechs bis neun beziehen, zu Tag 14 diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage neun bis 16 beziehen, zu Tag 21 diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage 18 bis 23 beziehen und zu Tag 28 diejenigen, die länger als 25 Tage therapiert bzw. beobachtet wurden. Dabei ist N der Stichprobenumfang. Aus den erhobenen Werten wurde der zu dem jeweiligen Untersuchungstag gehörige Mittelwert gebildet.

Ergebnisse der Therapiegruppe 1

Die Tabellen 1a und 1b geben die ermittelten Fallzahlen, Dopplergrößen und deren Mittelwerte zu den entsprechenden Messzeitpunkten wieder. Die Tabelle 1c zeigt die statistische Signifikanz. Es konnte anhand der Levene-Statistik ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Tage in der Therapiegruppe 1 bei einer Therapiedauer über sieben Tage bezüglich des Resistance Index ($p = 0,017$) festgestellt werden, während bezüglich des Pulsatility Index ($p = 0,305$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten in Therapiegruppe 1 besteht. Die Abbildungen 1a und 1b veranschaulichen den Kurvenverlauf der Mittelwerte, in beiden Fällen wird ein Abfall der Dopplergrößen unter Therapie deutlich.

Dopplergröße RI:

Tab. 1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	37	0,8332
4	31	0,7765
7	53	0,8042
14	19	0,7826
21	22	0,7800
28	17	0,7100
Gesamt	179	0,7912

Dopplergröße PI:

Tab. 1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	37	1,6308
4	30	1,6820
7	50	1,6818
14	19	1,5384
21	21	1,5424
28	17	1,2647
Gesamt	174	1,5978

Tab. 1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,017
PI	0,305

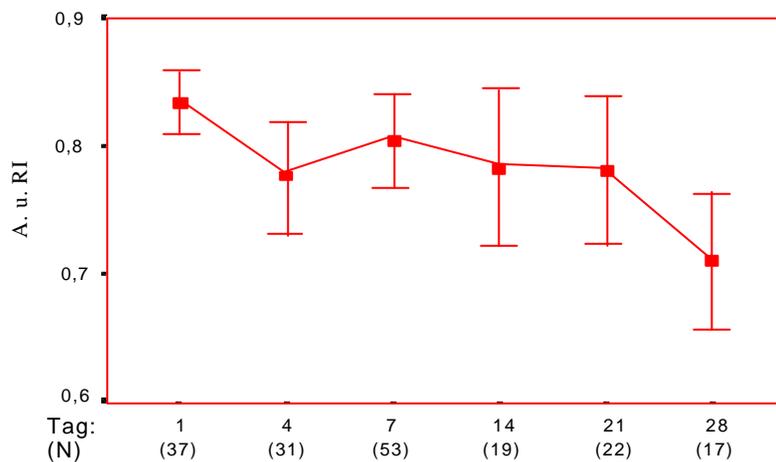


Abb. 1a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 1 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen.

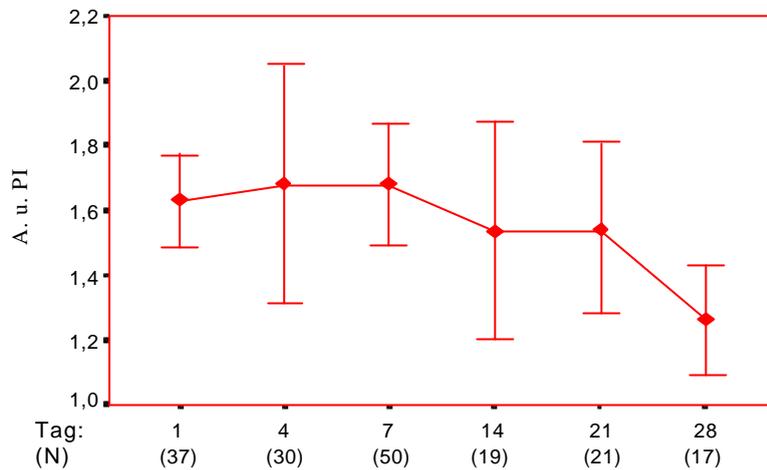


Abb. 1b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 1 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen

Ergebnisse der Therapiegruppe 2

Die Tabellen 2a, b und c zeigen die Ergebnisse für die Dopplergrößen RI und PI in der Gruppe 2, sowie deren statistische Signifikanz. Es lässt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Resistance Index ($p = 0,00$) und ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Pulsatility Index ($p = 0,035$) im Therapieverlauf feststellen. Die Abbildungen 2a und 2b zeigen die jeweiligen Kurvenverläufe der Mittelwerte. Es lässt sich in beiden Fällen zunächst ein Abfall der Mittelwerte bis zum vierten Tag verzeichnen. Bis zum siebten Tag findet sich wieder ein Anstieg der Mittelwerte, welcher bezüglich des Resistance Index sein Maximum um den 14. Untersuchungstag und bezüglich des Pulsatility Index um den siebten Untersuchungstag zeigt. Danach ist ein erneuter Abfall zu verzeichnen, mit einem Minimum um den 28. Tag. Insgesamt ist zu sehen, dass die Werte im Vergleich zum ursprünglichen Mittelwert der Therapiegruppe 2 niedriger liegen.

Dopplergröße RI:

Tab. 2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	18	0,9050
4	17	0,7576
7	24	0,8546
14	15	0,8867
21	8	0,7737
28	6	0,6683
Gesamt	88	0,8316

Dopplergröße PI:

Tab. 2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	16	1,8488
4	17	1,4424
7	21	1,9067
14	13	1,8277
21	8	1,3000
28	4	1,2750
Gesamt	79	1,6886

Tab. 2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,000
PI	0,035

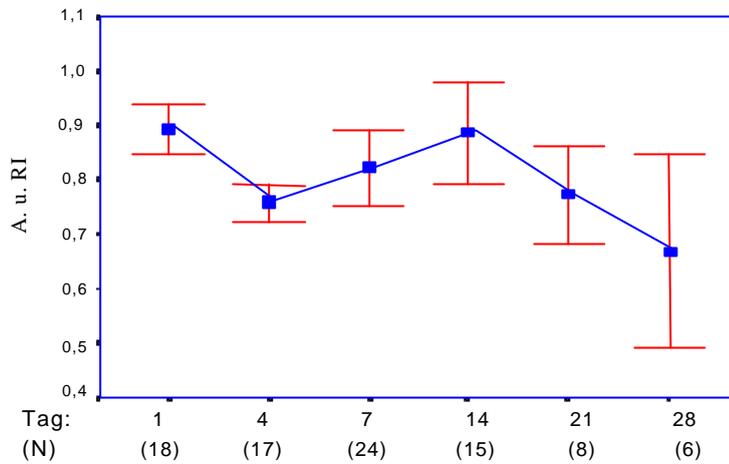


Abb. 2a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 2 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen.

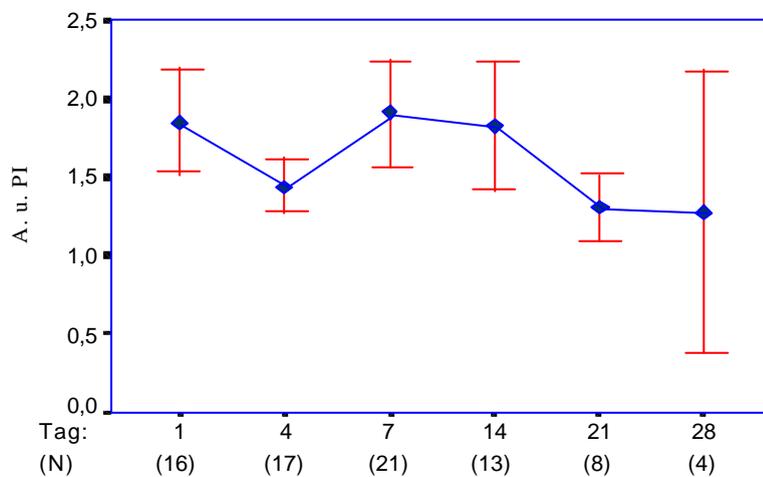


Abb 2b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 2 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen.

Ergebnisse der Kontrollgruppe 3

Die Tabellen 3a und 3b zeigen die Fallzahlen und die zugehörigen Mittelwerte der Dopplergrößen RI und PI. Tabelle 3c stellt deren statistische Signifikanz heraus. In der vorliegenden Kontrollgruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte weder der Größe RI ($p = 0,817$) noch der Größe PI ($p = 0,896$). Die Abbildungen 3a und 3b veranschaulichen die Kurvenverläufe der Mittelwerte beider Größen und zeigen einen leichten Anstieg der Mittelwerte bis zum 28. Untersuchungstag.

Dopplergröße RI:

Tab. 3a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	39	0,6867
4	35	0,6914
7	49	0,6873
14	31	0,6952
21	33	0,7167
28	52	0,7075
Gesamt	239	0,6973

Dopplergröße PI:

Tab. 3b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	38	1,1821
4	34	1,2053
7	47	1,2274
14	29	1,2093
21	27	1,2400
28	47	1,2881
Gesamt	222	1,2283

Tab. 3c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,817
PI	0,896

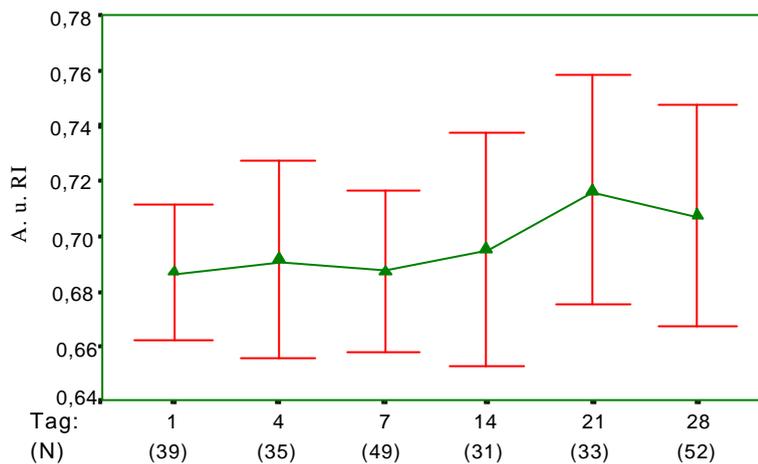


Abb. 3a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 3 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen.

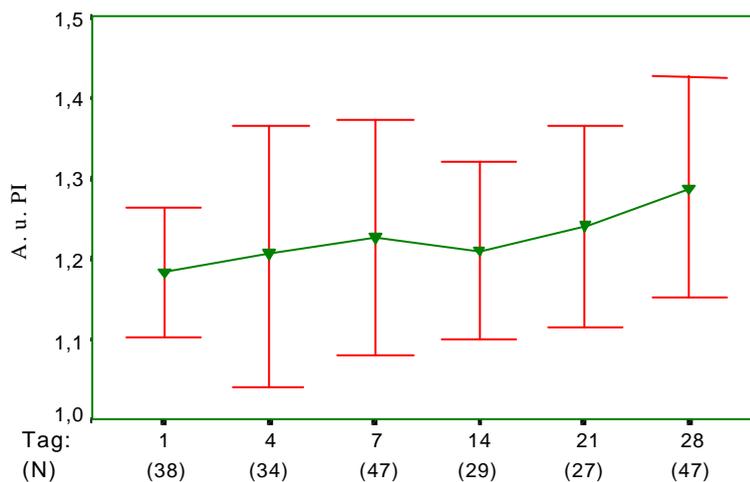


Abb. 3b: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen in Gruppe 3 im Beobachtungszeitraum von mehr als neun Tagen.

Gruppenvergleich der Mittelwerte

Die Tabellen A und B zeigen die Gruppen 1-3 mit dem jeweiligen Mittelwert der Dopplergröße RI (Tab. A) und der Dopplergröße PI (Tab. B), gebildet aus den Mittelwerten der sechs Untersuchungszeitpunkte (1., 4., 7., 14., 21., 28. Tag). Aufgeführt sind ebenfalls der maximale und der minimale Wert der jeweiligen Gruppe. Tabelle C gibt die statistische Signifikanz des Gruppenvergleichs wieder. Demnach unterscheiden sich die Mittelwertverläufe bezüglich des Resistance Index ($p = 0,013$) der Gruppen 1 und 2 statistisch signifikant von Gruppe 3. Ein hochsignifikanter Unterschied besteht für die Dopplergröße PI ($p = 0,008$). Die Abbildungen A und B geben den Gruppenvergleich graphisch wieder und zeigen deutlich, dass die Mittelwerte der Gruppen eins und zwei im Therapieverlauf abfallen, wohingegen die Mittelwerte der Kontrollgruppe 3 im Beobachtungszeitraum nahezu unverändert bleiben.

Dopplergröße RI:

Tabelle A: deskriptive Statistik

Gruppe	Messzeitpunkte	Mittelwert	Min.	Max.
1	6	0,781083	0,7100	0,8332
2	6	0,807650	0,6683	0,9050
3	6	0,697467	0,6867	0,7167
total	18	0,762067	0,6683	0,9050

Dopplergröße PI:

Tabelle B: deskriptive Statistik

Gruppe	Messzeitpunkte	Mittelwert	Min.	Max.
1	6	1,556683	1,2647	1,6820
2	6	1,600100	1,2750	1,9067
3	6	1,225367	1,1821	1,2881
total	18	1,460717	1,1821	1,9067

Tabelle C: statistische Signifikanz des Mittelwertvergleichs

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,013
PI	0,008

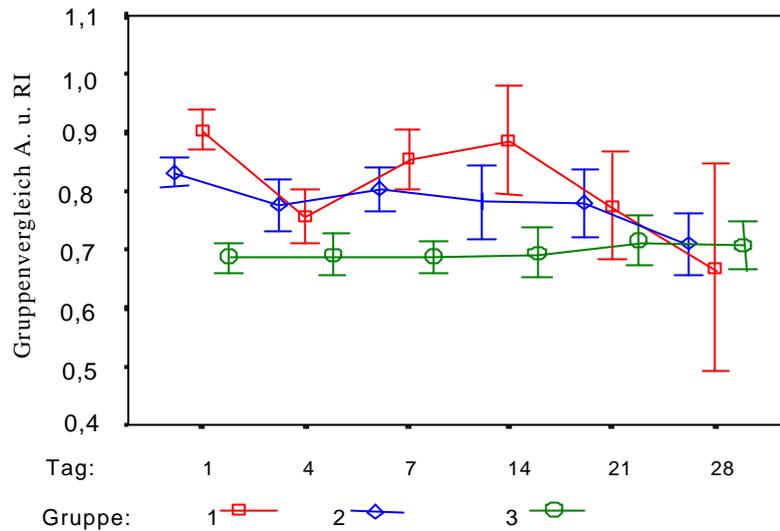


Abb. A: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis der Gruppen 1,2,3 im Vergleich.

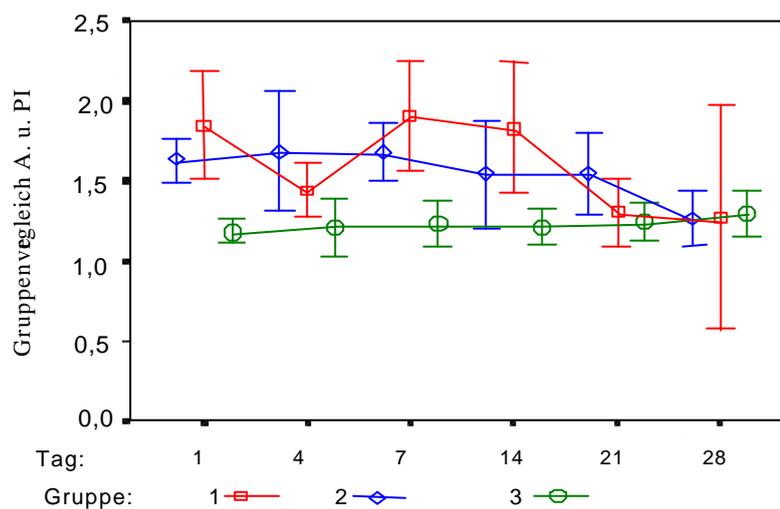


Abb. B: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis der Gruppen 1,2,3 im Vergleich.

Ergebnisse der Therapiegruppe 6

Zunächst werden die Ergebnisse des **normotrophen** Zwillings dargestellt. Die Tabellen 6.1a und 6.1b geben die Fallzahlen und die zugehörigen Mittelwerte der Dopplergrößen RI und PI des gesunden Zwillings wieder. Tabelle 6.1c zeigt deren statistische Signifikanz. Es zeigt sich, dass weder für den Resistance Index ($p = 0,261$) noch für den Pulsatility Index ($p = 0,210$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten vorliegt. Die Abbildungen 6.1a und 6.1b veranschaulichen den Kurvenverlauf beider Mittelwerte über den Beobachtungszeitraum von 28 Tagen und zeigen beide um den 14. Tag ihren höchsten Wert.

Dopplergröße RI:

Tab. 6.1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	14	0,6343
4	9	0,6700
7	17	0,6118
14	8	0,6925
21	21	0,6495
28	20	0,6475
Gesamt	89	0,6454

Dopplergröße PI:

Tab. 6.1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	14	0,9979
4	9	1,0944
7	16	1,0262
14	8	1,3375
21	21	1,0762
28	20	1,0490
Gesamt	88	1,0741

Tab. 6.1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,261
PI	0,210

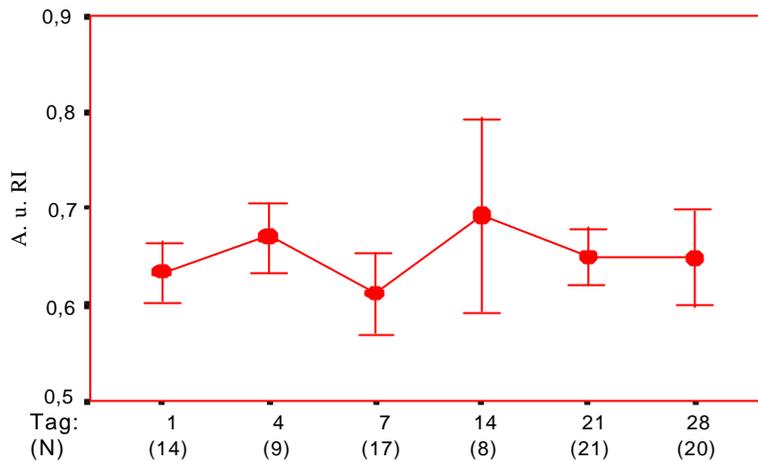


Abb. 6.1a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis des normotrophen Zwillings in Gruppe sechs an den entsprechenden Untersuchungstagen.

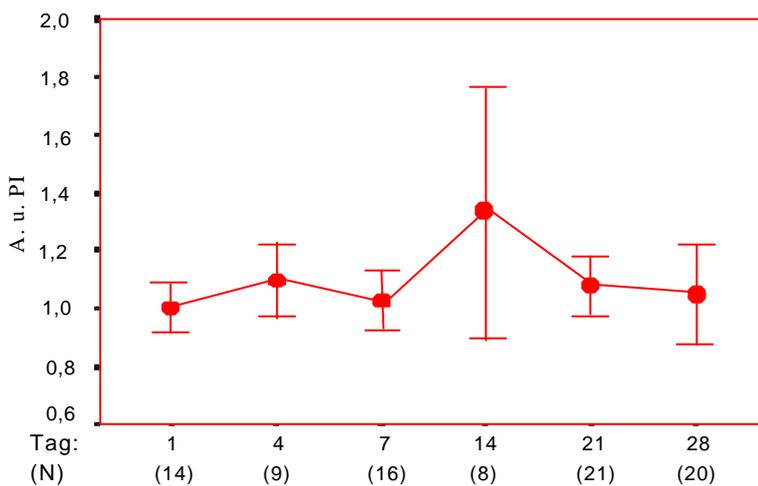


Abb. 6.1b: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des normotrophen Zwillings in Gruppe sechs an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des hypotrophen Zwillings in Therapiegruppe 6 dargestellt

Auch für den jeweiligen wachstumsretardierten Zwilling konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Dopplergrößen RI ($p = 0,270$) und PI ($p = 0,305$) im Beobachtungszeitraum über sieben Tage festgestellt werden. Die Abbildungen 6.2a und 6.2b zeigen den Kurvenverlauf beider Größen und weisen gegen Ende des Beobachtungszeitraums einen leichten Abfall der Mittelwerte auf.

Dopplergröße RI:

Tab. 6.2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	15	0,8840
4	12	0,7792
7	19	0,8126
14	9	0,8411
21	17	0,8676
28	17	0,8100
Gesamt	89	0,8330

Dopplergröße PI:

Tab. 6.2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	14	1,8564
4	11	1,3700
7	19	1,8789
14	7	1,5957
21	17	1,8800
28	16	1,5481
Gesamt	84	1,7221

Tab. 6.2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,270
PI	0,305

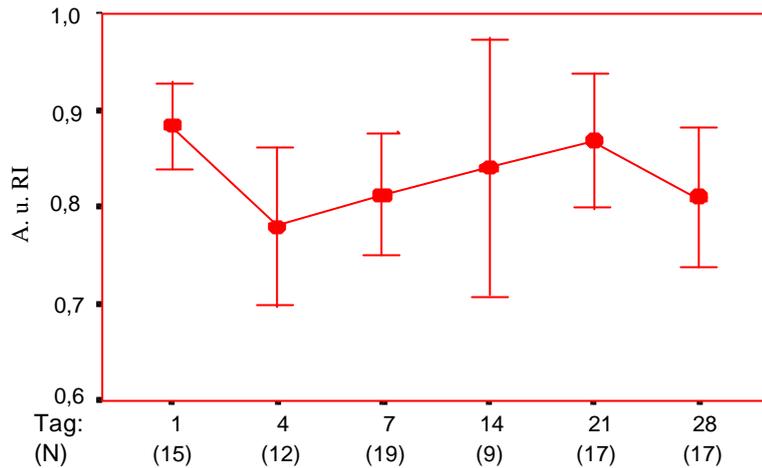


Abb. 6.2a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis des hypotrophen Zwillings in Gruppe sechs an den entsprechenden Untersuchungstagen.

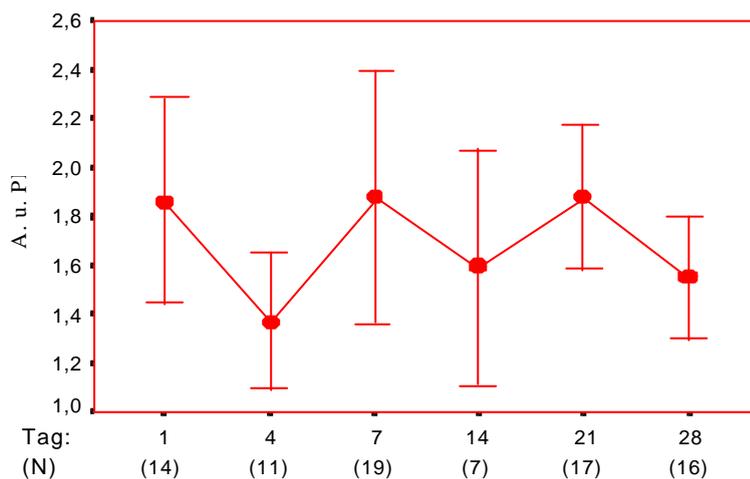


Abb. 6.2b: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des hypotrophen Zwillings in Gruppe sechs an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Kontrollgruppe 7

In Kontrollgruppe 7 differieren die Mittelwerte der Dopplergrößen RI ($p = 0,310$) und PI ($p = 0,183$) beim **normotrophen** Zwilling zwischen den Messzeitpunkten nicht signifikant. Die Abbildungen 7.1a und 7.1b veranschaulichen den Kurvenverlauf der Mittelwerte und zeigen im geringen Umfang alternierende Mittelwerte der Untersuchungsgrößen RI und PI an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Dopplergröße RI:

Tab. 7.1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	4	0,6750
4	8	0,7225
7	11	0,6582
14	4	0,7550
21	7	0,7371
28	19	0,6726
Gesamt	53	0,6921

Dopplergröße PI:

Tab. 7.1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	4	1,1375
4	8	1,2313
7	10	1,1090
14	3	1,6300
21	7	1,3071
28	18	1,1678
Gesamt	50	1,2110

Tab. 7.1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,310
PI	0,183

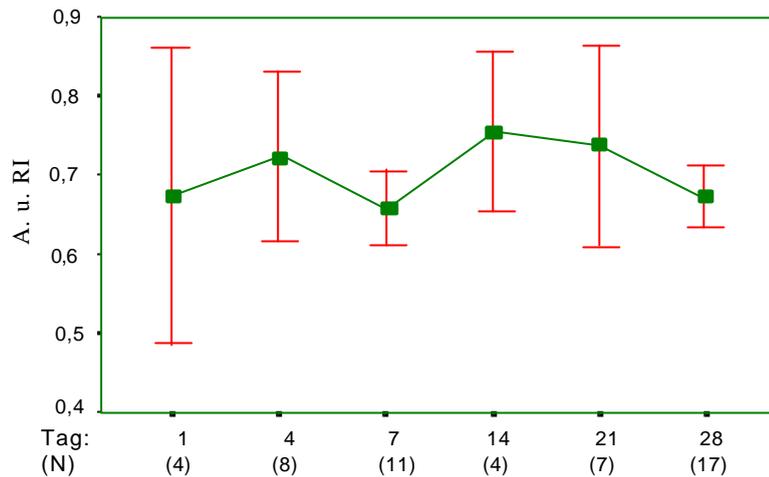


Abb. 7.1.a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis des normotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

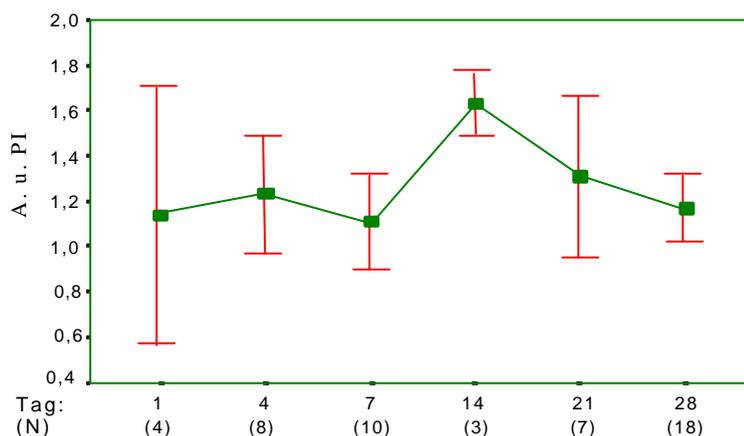


Abb. 7.1.b: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des normotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des hypotrophen Zwillings in Kontrollgruppe 7 dargestellt

Auch hier zeigen die Tabellen 7.2a und 7.2b keinen statistisch signifikanten Unterschied der Größen RI ($p = 0,177$) und PI ($p = 0,183$) des hypotrophen Zwillings an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Die Abbildungen 7.2a und 7.2b veranschaulichen den Kurvenverlauf der Mittelwerte und zeigen ebenfalls alternierende Mittelwerte in geringem Umfang.

Dopplergröße RI:

Tab. 7.1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	4	0,6875
4	11	0,7327
7	9	0,6789
14	4	0,7750
21	8	0,7925
28	20	0,7275
Gesamt	56	0,7305

Dopplergröße PI:

Tab. 7.1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	4	1,1750
4	10	1,4360
7	8	1,1725
14	3	1,1167
21	6	1,4317
28	19	1,3737
Gesamt	50	1,3296

Tab. 7.1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,329
PI	0,546

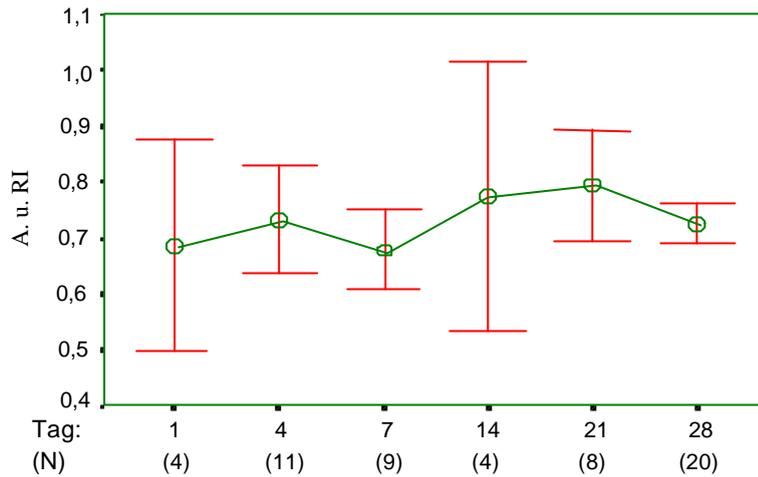


Abb. 7.2a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis des hypotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

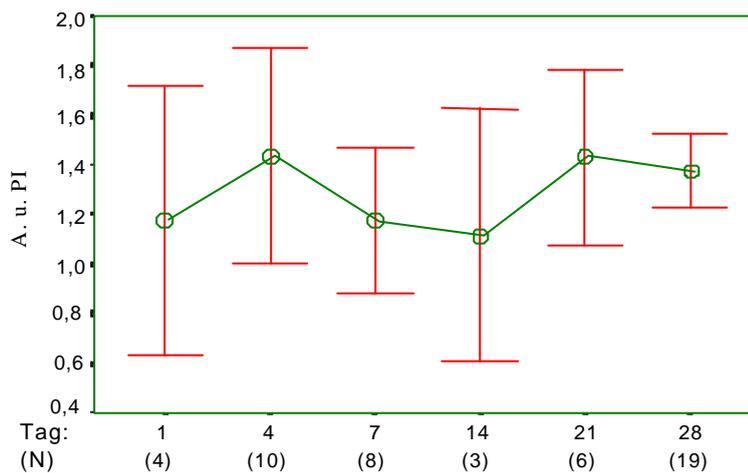


Abb. 7.2b: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des hypotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen 6 und 7 bezüglich der Dopplergrößen Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI) der Arteria umbilicalis in graphischer Darstellung

Mittelwertvergleich der **normotrophen** Zwillinge:

Die Abbildungen verdeutlichen, dass durchweg höhere Werte sowohl für den Resistance als auch für den Pulsatility Index der Arteria umbilicalis in der Kontrollgruppe 7 im

Beobachtungszeitraum über neun Tage vorliegen. Im Folgenden wird anhand des t-Tests für unverbundene Stichproben deren Signifikanz aufgezeigt. Demnach ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Therapiegruppe 6 und der Kontrollgruppe 7 beim Vergleich des Resistance Index (RI) normotropher Zwillinge.

Es liegt allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Pulsatility Index zwischen den beiden Gruppen vor.

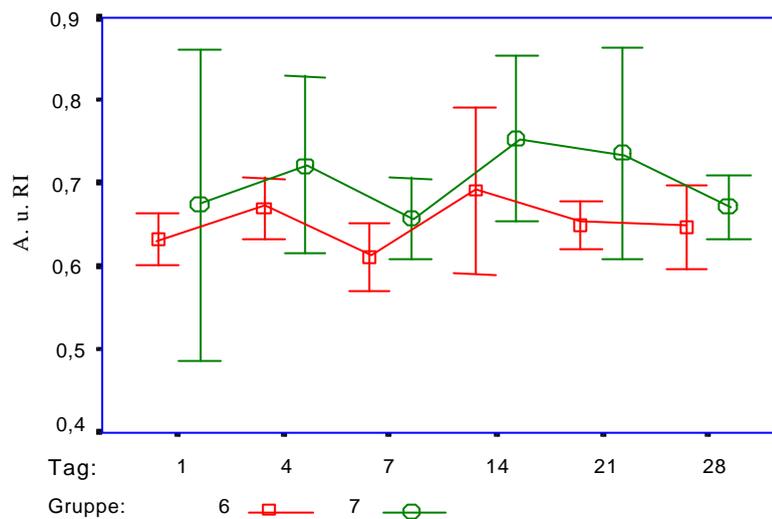


Abb. A: Mittelwertvergleich des Resistance Index (RI) der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

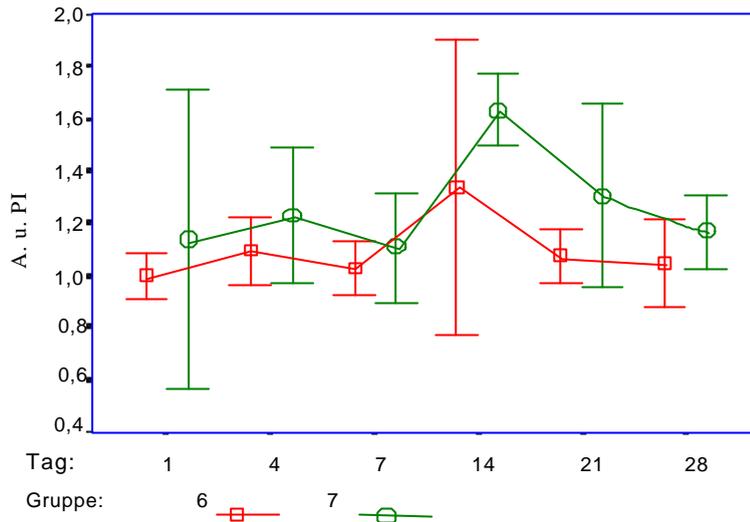


Abb. B: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis des normotrophen Zwillings an den entsprechenden Untersuchungstagen.

t-Test Ergebnisse und deren Signifikanz

Dopplergröße	t-Test Mittelwert	Signifikanz
RI	-2,637	0,025
PI	-1,788	0,104

Mittelwertvergleich der **hypotrophen** Zwillinge:

Die Abbildungen verdeutlichen, dass durchweg höhere Werte sowohl für den Resistance als auch für den Pulsatility Index der Arteria umbilicalis in der Therapiegruppe 6 im Beobachtungszeitraum über neun Tage vorliegen. Im Folgenden wird anhand des T-Tests für unverbundene Stichproben deren Signifikanz aufgezeigt. Demnach ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Therapiegruppe 6 und der Kontrollgruppe 7 beim Vergleich des Resistance Index ($p = 0,002$) und des Pulsatility Index ($p = 0,003$) hypotropher Zwillinge.

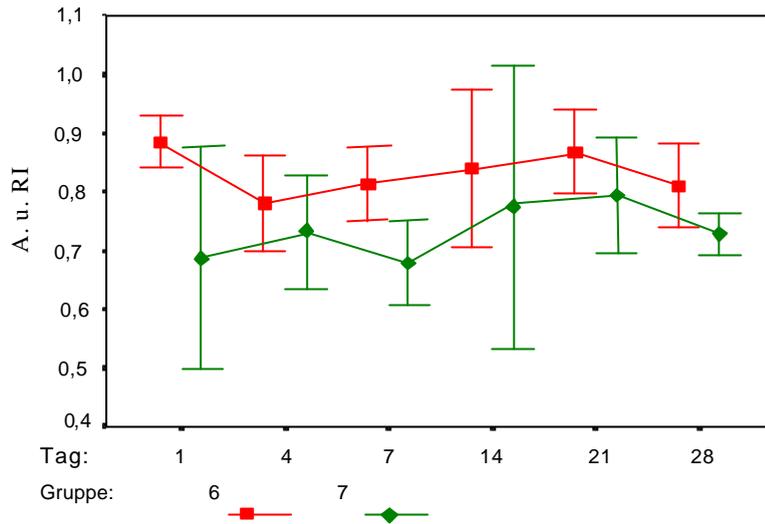


Abb. C: Mittelwertvergleich des Resistance Index (RI) der Arteria umbilicalis fetalis der hypotrophen Zwillinge.

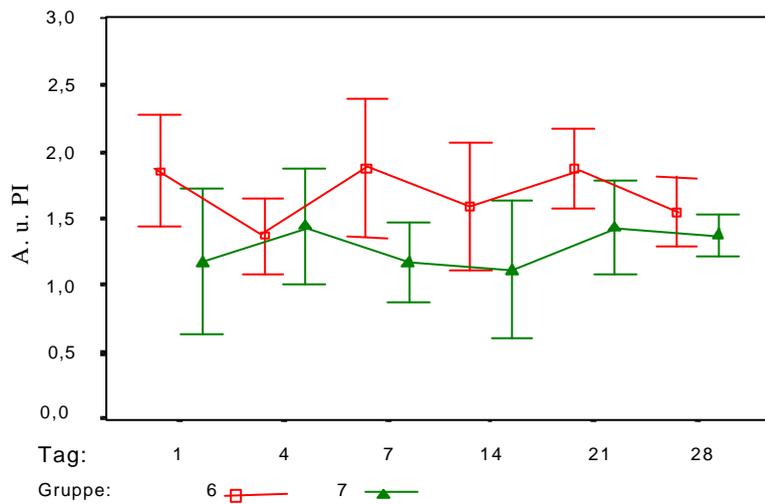


Abb. D: Mittelwertvergleich des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis der hypotrophen Zwillinge.

t-Test Ergebnisse und deren Signifikanz

Dopplergröße	t-Test Mittelwert	Signifikanz
RI	4,082	0,002
PI	3,816	0,003

3.4 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf bei Glucosetherapie mit und ohne Präeklampsie

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf der Perfusion der Arteria umbilicalis fetalis (A.u.) des Patientinnenkollektivs anhand der Dopplergrößen RI und PI beschrieben. Dabei bedeuten RI Resistance Index und PI Pulsatility Index.

Alle Patientinnen erhalten eine Glucosetherapie, wobei die Patientinnen der Gruppe 5 unter Präeklampsie leiden, wohingegen die Frauen der Gruppe 4 keine Präeklampsie aufweisen.

Es werden die Untersuchungstage 1,4,7,14 und 21 aufgeführt. Zum ersten Tag wurden alle Werte zusammengefügt, die sich auf die Untersuchungstage null bis eins beziehen, zum vierten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage zwei bis fünf beziehen, zum siebten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage sechs bis neun beziehen, zum 14. Tag diejenigen die sich auf die Untersuchungstage 10 bis 18 beziehen und zum 21. Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage 19 bis 27 beziehen.

Dabei ist N der Stichprobenumfang an den jeweiligen Untersuchungstagen. Aus den erhobenen Werten wurde der zu dem jeweiligen Untersuchungstag gehörende Mittelwert gebildet. Die hierzu erhobenen Daten sind tabellarisch und graphisch dargestellt und im Anschluss bezüglich ihrer Signifikanz kommentiert.

3.4.1 Therapie kürzer als neun Tage

Ergebnisse der Therapiegruppe 4 (keine Präeklampsie)

Die Tabellen 1a und 1b geben die berechneten Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI (Resistance Index) und PI (Pulsatility Index) zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder.

Wie aus Tabelle 1c ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte sowohl der Dopplergröße RI ($p = 0,473$) als auch der Größe PI ($p = 0,917$) statistisch nicht signifikant. Den Kurvenverlauf der entsprechenden Mittelwerte veranschaulichen die Abbildungen 1a und 1b. In beiden Fällen zeigt sich ein Anstieg der Mittelwerte ab Untersuchungstag vier.

Dopplergröße RI:

Tab. 1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	12	0,8492
4	8	0,8313
7	11	0,8909
Gesamt	31	0,8594

Dopplergröße PI:

Tab. 1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	11	1,7682
4	8	1,7138
7	9	1,8411
Gesamt	28	1,7761

Tab. 1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,473
PI	0,917

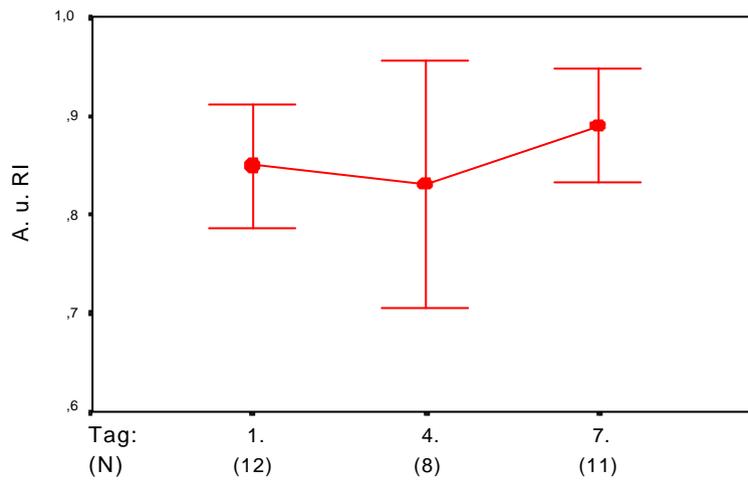


Abb. 1a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

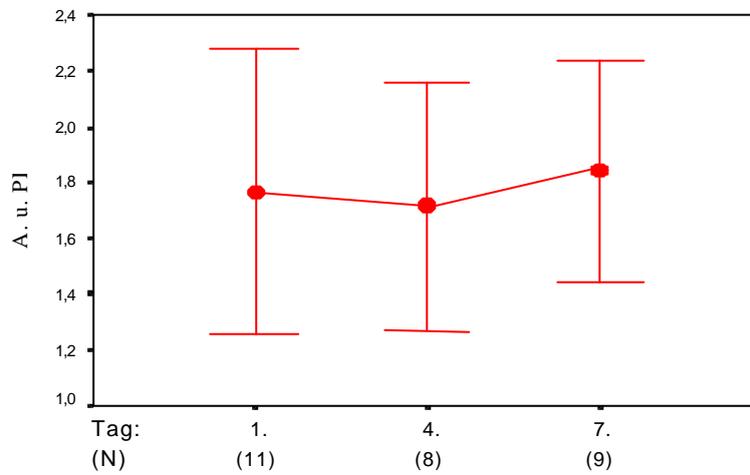


Abb. 1b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Therapiegruppe 5 (Präeklampsie)

Die Tabellen 2a und 2b geben die Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI und PI wieder und die Tabelle 2c deren Signifikanz. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Dopplergröße RI ($p = 0,018$). Die Abbildung 2a veranschaulicht den Verlauf und zeigt einen deutlichen Kurvenabfall bis zum vierten Tag, sowie einen darauf folgenden Kurvenanstieg bis zum siebten Tag. Die Tabelle 2b zeigt die Fallzahlen und die entsprechenden Mittelwerte der Dopplergröße PI. Hier zeigt sich laut Tabelle 2c ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe PI ($p = 0,049$). Die Abbildung 2b gibt den Kurvenverlauf der Mittelwerte wieder und verdeutlicht einen Mittelwertabfall am vierten Untersuchungstag, welcher bis zum siebten Tag jedoch wieder ansteigt.

Dopplergröße RI:

Tab. 2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	7	0,8214
4	5	0,7140
7	10	0,9260
Gesamt	22	0,8445

Dopplergröße PI:

Tab. 2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	6	1,5533
4	5	1,1640
7	7	2,1800
Gesamt	18	1,6889

Tab. 2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,018
PI	0,049

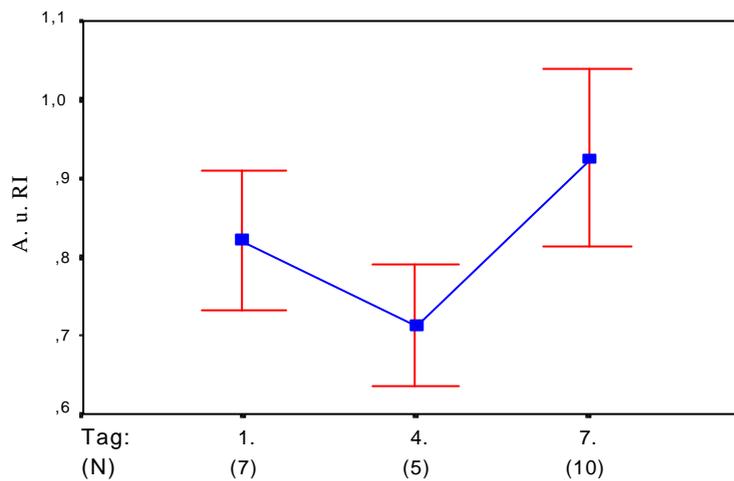


Abb. 2a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

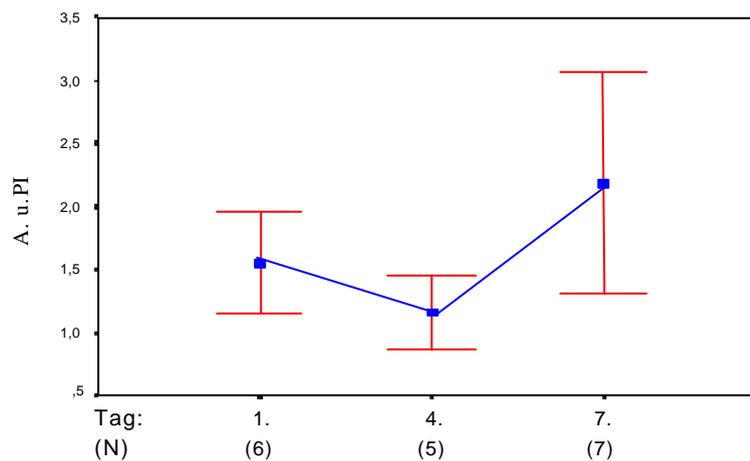


Abb. 2b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

3.4.2 Therapie länger als neun Tage

Im Folgenden sind die Dopplerergebnisse der Gruppen 4 und 5 sowie deren Signifikanz aufgeführt. Hierzu werden alle Patientinnen aufgeführt, die länger als neun Tage beobachtet wurden.

Ergebnisse der Therapiegruppe 4 (keine Präeklampsie)

Die Tabellen 1a und 1b geben die berechneten Fallzahlen, Dopplergrößen und deren Mittelwerte zu den entsprechenden Messzeitpunkten wieder. Die Tabelle 1c zeigt die statistische Signifikanz.

Es konnte anhand der Levene-Statistik kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Tage in der Therapiegruppe 4 bei einer Therapiedauer über sieben Tage bezüglich des Resistance Index ($p = 0,095$) oder des Pulsatility Index ($p = 0,420$) festgestellt werden. Die Abbildungen 1a und 1b veranschaulichen den Kurvenverlauf der Mittelwerte, in beiden Fällen wird ein Abfall der Dopplergrößen unter Therapie deutlich.

Dopplergröße RI:

Tab. 1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	35	0,8457
4	27	0,7952
7	53	0,8100
14	21	0,8152
21	19	0,7579
Gesamt	155	0,8098

Dopplergröße PI:

Tab. 1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	34	1,6674
4	27	1,7559
7	49	1,6863
14	20	1,5825
21	18	1,3733
Gesamt	148	1,6426

Tab. 1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,095
PI	0,420

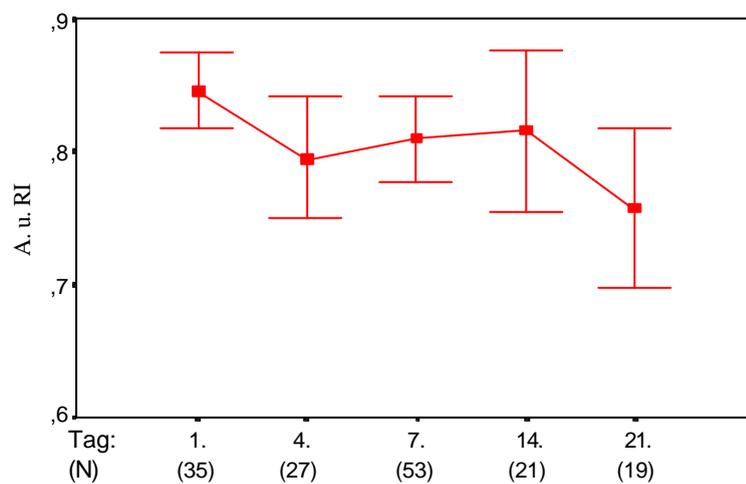


Abb. 1a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

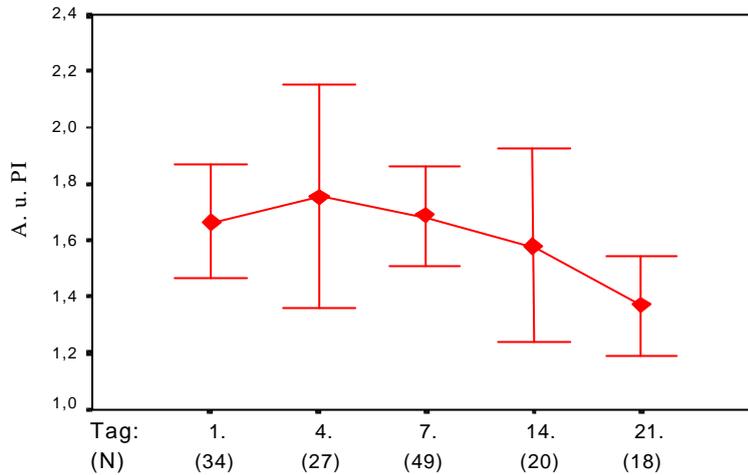


Abb. 1b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Therapiegruppe 5 (Präeklampsie)

Die Tabellen 2a und 2b geben die berechneten Fallzahlen, Dopplergrößen und deren Mittelwerte zu den entsprechenden Messzeitpunkten wieder. Die Tabelle 2c zeigt die statistische Signifikanz.

Es konnte anhand der Levene-Statistik ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Tage in der Therapiegruppe 5 bei einer Therapiedauer über sieben Tage bezüglich des Resistance Index ($p = 0,019$) festgestellt werden, während in bezug auf den Pulsatility Index ($p = 0,098$) kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ist.

Die Abbildungen 2a und 2b veranschaulichen den Kurvenverlauf der Mittelwerte, in beiden Fällen wird ein Abfall der Dopplergrößen unter Therapie deutlich und zwar insbesondere zwischen Tag eins und vier.

Dopplergröße RI:

Tab. 2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	22	0,8645
4	21	0,7371
7	25	0,8440
14	13	0,8500
21	11	0,8136
Gesamt	92	0,8217

Dopplergröße PI:

Tab. 2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	21	1,7300
4	20	1,3785
7	22	1,8864
14	12	1,7783
21	11	1,6427
Gesamt	86	1,6838

Tab. 2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,019
PI	0,098

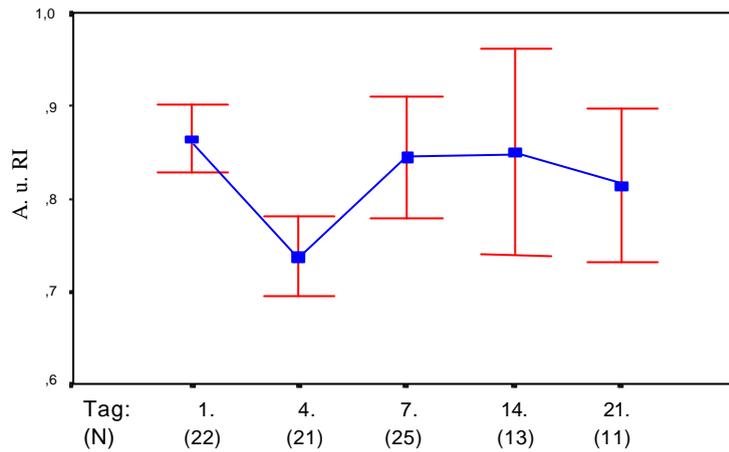


Abb. 2a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

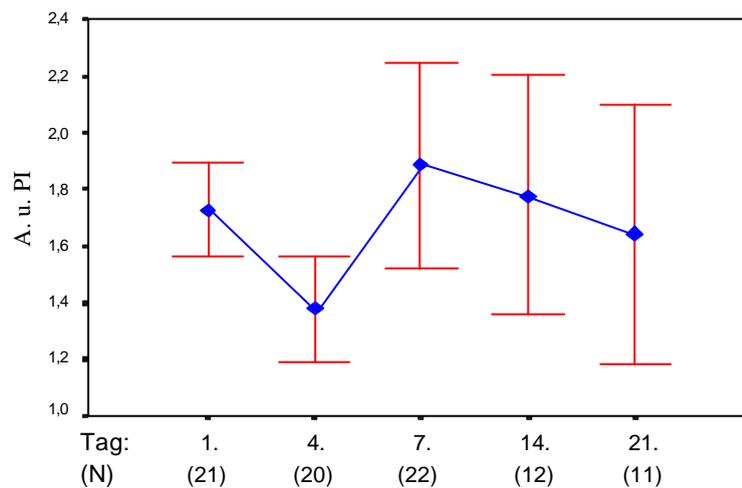


Abb. 2b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

3.5 Vergleich der Dopplerparameter im Verlauf bei den Therapiegruppen mit Bezug auf die Dopplerwerte

Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die Dopplerwerte unter Glucosetherapie verhalten. Hierzu wurde eine neue Gruppeneinteilung der Patientinnen der Therapiegruppen eins und zwei in Abhängigkeit ihres Ausgangsdopplerwertes vor Therapiebeginn vorgenommen. So befinden sich in Gruppe 8 alle Patientinnen der Gruppen eins und zwei mit gesunden Ausgangsdopplerwerten ($RI < 0,85$), in Gruppe 9 diejenigen mit grenzwertigen Dopplerwerten (RI zwischen $0,85$ und $0,99$) und in Gruppe 10 diejenigen mit pathologischen Dopplerwerten ($RI > 1$). Dies geschieht durch Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Perfusion der Arteria umbilicalis fetalis (A.u.) des Patientinnenkollektivs anhand der Dopplergrößen RI und PI . Dabei bedeuten RI Resistance Index und PI Pulsatility Index. Es werden die Untersuchungstage 1,4,7,14 und 21 aufgeführt. Zum ersten Tag wurden alle Werte zusammengefügt, die sich auf die Untersuchungstage null bis eins beziehen, zum vierten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage zwei bis fünf beziehen, zum siebten Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage sechs bis neun beziehen, zum 14. Tag diejenigen die sich auf die Untersuchungstage 10 bis 18 beziehen und zum 21. Tag diejenigen, die sich auf die Untersuchungstage 19 bis 27 beziehen. Dabei ist N der Stichprobenumfang an den jeweiligen Untersuchungstagen. Aus den erhobenen Werten wurde der zu dem entsprechenden Untersuchungstag gehörende Mittelwert gebildet. Die hierzu erhobenen Daten sind tabellarisch und graphisch dargestellt und im Anschluss bezüglich ihrer Signifikanz kommentiert.

Ergebnisse der Therapiegruppe 8

Die Tabellen 1a und 1b geben die berechneten Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI (Resistance Index) und PI (Pulsatility Index) zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder. Wie aus Tabelle 1c ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte sowohl der Dopplergröße RI ($p = 0,236$) als auch der Größe PI ($p = 0,413$) statistisch nicht signifikant. Den Kurvenverlauf der entsprechenden Mittelwerte veranschaulichen die Abbildungen 1a und 1b. In beiden Fällen zeigt sich ein Kurvenabfall bis Untersuchungstag 21.

Dopplergröße RI:

Tab. 1a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	33	0,8021
4	24	0,7588
7	36	0,7972
14	12	0,7642
21	13	0,7315
Gesamt	118	0,7802

Dopplergröße PI:

Tab. 1b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	33	1,4636
4	24	1,4521
7	35	1,6271
14	12	1,5525
21	13	1,3408
Gesamt	117	1,5056

Tab. 1c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,236
PI	0,413

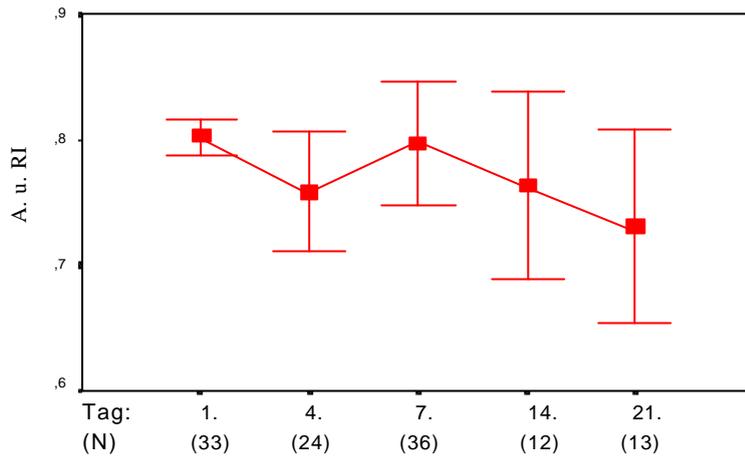


Abb. 1a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen

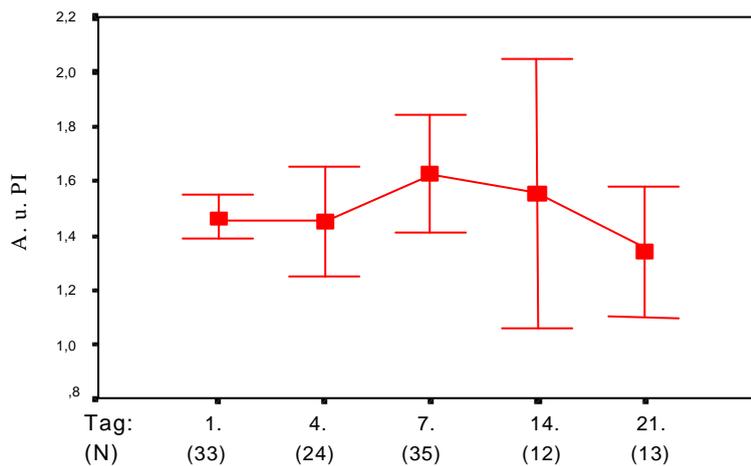


Abb. 1b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen

Ergebnisse der Therapiegruppe 9

Die Tabellen 2a und 2b geben die berechneten Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI (Resistance Index) und PI (Pulsatility Index) zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder. Wie aus Tabelle 2c ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte der Dopplergröße RI ($p = 0,001$) hochsignifikant. Für die Dopplergröße PI ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Den Kurvenverlauf der entsprechenden Mittelwerte veranschaulichen die Abbildungen 2a und 2b. In beiden Fällen zeigt sich ein Kurvenabfall bis

Untersuchungstag 21, welcher zwischen dem 1. und 4. Untersuchungstag den steilsten Verlauf hat.

Dopplergröße RI:

Tab. 2a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	15	0,9073
4	7	0,7414
7	17	0,8347
14	6	0,8100
21	6	0,8200
Gesamt	51	0,8386

Dopplergröße PI:

Tab. 2b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	13	2.0154
4	7	1,4600
7	14	1,7464
14	5	1,4200
21	6	1,4267
Gesamt	45	1,7007

Tab. 2c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,001
PI	0,091

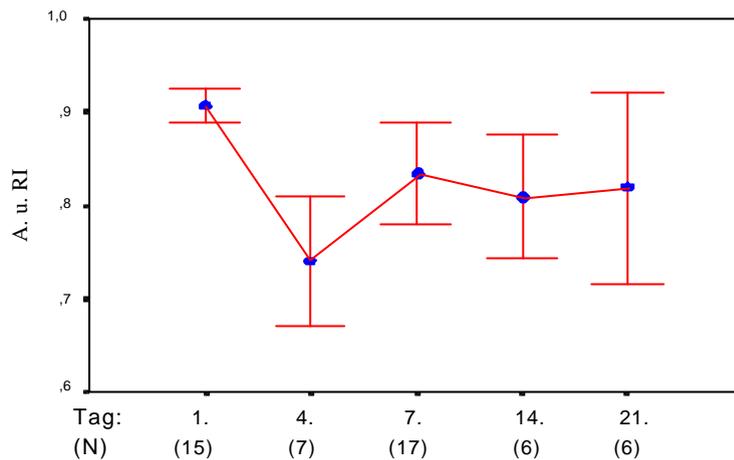


Abb. 2a: Mittelwertvergleich des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

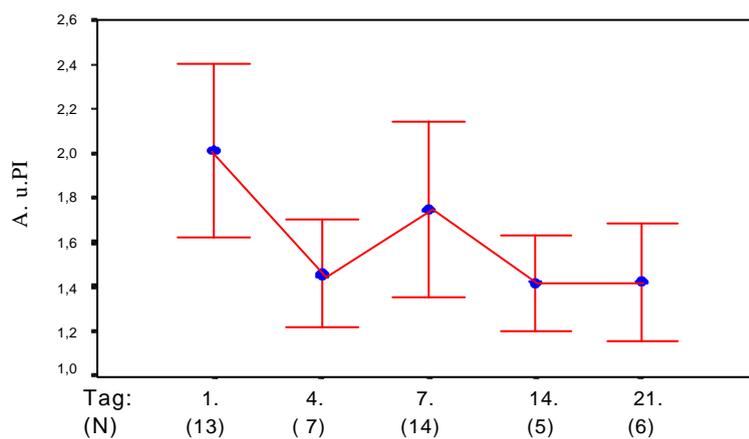


Abb. 2b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Ergebnisse der Therapiegruppe 10

Die Tabellen 3a und 3b geben die berechneten Fallzahlen und die Mittelwerte der Dopplergrößen RI (Resistance Index) und PI (Pulsatility Index) zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder.

Wie aus Tabelle 3c ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte sowohl der Dopplergröße RI ($p = 0,412$) als auch der Größe PI ($p = 0,605$) statistisch nicht signifikant. Den Kurvenverlauf der entsprechenden Mittelwerte veranschaulichen die Abbildungen 3a und 3b. In beiden Fällen zeigt sich ein leichter Kurvenabfall bis Untersuchungstag 21.

Dopplergröße RI:

Tab. 3a: deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	7	1,0057
4	4	0,9225
7	6	0,9200
14	3	1,0433
21	4	0,9375
Gesamt	24	0,9638

Dopplergröße PI:

Tab. 3b: Deskriptive Statistik

Untersuchungstag	Stichprobenumfang N	Mittelwert A. u.
1	7	2,2029
4	4	3,1075
7	6	2,5250
14	3	2,1367
21	4	1,9425
Gesamt	24	2,3825

Tab. 3c: Signifikanz

Dopplergröße	Signifikanz
RI	0,412
PI	0,605

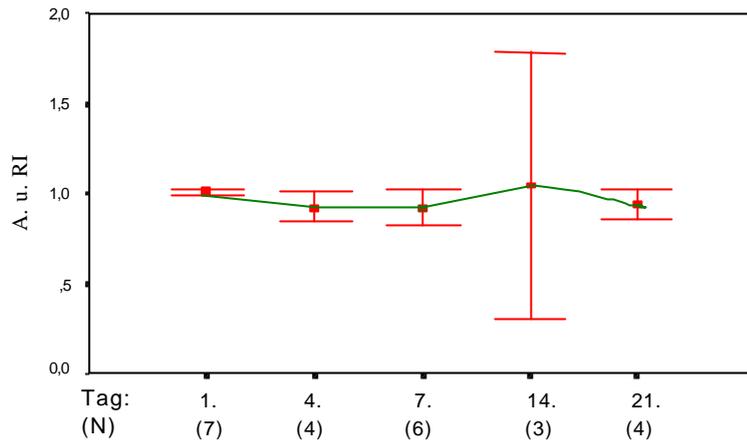


Abb. 3a: Mittelwertverteilung des Resistance Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

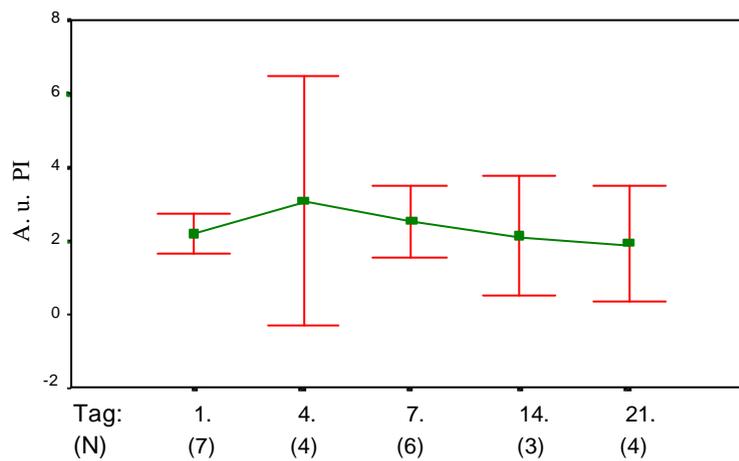


Abb. 3b: Mittelwertverteilung des Pulsatility Index der Arteria umbilicalis fetalis an den entsprechenden Untersuchungstagen.

Kapitel 4 Diskussion

Problemstellung

Aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten der Plazentainsuffizienz und der aus ihr resultierenden intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), soll hier der Nutzen von Glucoseinfusionstherapien zur Therapie diskutiert werden. Hierzu wurden Patientinnen mit der Diagnose Plazentainsuffizienz nach Infusionsform, Anzahl der Feten, Zusatzdiagnose Präeklampsie und nach dem Dopplerwert vor Therapiebeginn in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Im folgenden werden die Ergebnisse kommentiert und diskutiert.

Untersuchungskollektiv

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in Therapie- und Kontrollgruppen lag zwischen 28,5 und 31,6 Jahren (Tabelle 1). In jeder Gruppe gibt es Primigravida, Multipara und Frauen, die schon mehrere Aborte hatten (Tabelle 1). Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Aufnahme lag zwischen 186 und 212 Schwangerschaftstagen und das Schwangerschaftsalter bei Geburt zwischen 208 und 234 (Tabelle 1). Daraus ergibt sich, dass die Frauen zwischen der 29 + 7 und der 33 + 4 Woche entbunden haben, also in allen Gruppen Frühgeburtlichkeit vorlag. Die maximale Therapiedauer lag zwischen 13 und 20 Tagen und die minimale bei einem Tag. Zusätzlich zu der Glucoseinfusionstherapie erhielten die Frauen, wenn nötig, die herkömmliche symptomatische Therapie mit Celestan zur Lungenreifung, Nepresol zur Blutdrucksenkung und Partusisten zur Wehenhemmung.

Gruppe	mittleres Alter	Schwangerschaftsalter bei Aufnahme (Tage)	Schwangerschaftsalter bei Geburt (Tage)
1	29,4	210	225
2	30,2	202	219
3	30,2	209	221
4	28,5	209	225
5	30,7	203	218
6	30,8	186	217
7	30,8	192	234
8	29,8	212	220
9	31,6	210	223
10	30,7	196	208

Tab. 1: Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs aufgeschlüsselt nach Gruppe, mittlerem Alter, Schwangerschaftsalter bei Aufnahme und bei Geburt

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Einlingsschwangerschaften (Gruppen 1,2,3)

Sowohl in Therapiegruppe eins (G20 Infusionen), als auch in Therapiegruppe zwei (alternierende Glucoseinfusionstherapie) zeigte sich ein deutlicher Benefit für die Perfusion der Arteria Umbilicalis durch Glucoseinfusionstherapien. In Therapiegruppe eins zeigte sich allerdings erst eine signifikante Verbesserung des Dopplerwertes RI, wenn länger als neun Tage therapiert wurde. Eine statistisch signifikante Verbesserung des PI-Wertes ergibt sich nicht. Es ist jedoch zu beachten, dass auch der PI-Wert im Kurvenverlauf einen Verbesserungstrend zeigt. In Therapiegruppe zwei zeigte sich schon bei einer Behandlungsdauer unter neun Tagen eine statistisch signifikante Flowverbesserung der Umbilikalarterie, welches durch den Abfall des RI-Wertes deutlich wird. Bei Therpiedauer über neun Tage hinaus zeigte sich sogar eine hochsignifikante Verbesserung des RI-Wertes und eine signifikante Verbesserung des PI-Wertes. Es wird deutlich, dass es bei beiden Therapien zu einer Verbesserung der Umbilikalarterienperfusion kommt und damit zu einer besseren Versorgung des Kindes. Dies bedeutet, dass die fetoplazentare Perfusion in Ihrer Funktion wieder zunimmt, obgleich zuvor die Diagnose Plazentainsuffizienz bestand.

Es wird aber auch deutlich, dass die alternierende Therapie gegenüber der nicht-alternierenden überlegen ist. Betrachtet man die Kontrollgruppe, so ergeben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen des Dopplerflows in dem Beobachtungszeitraum. An dieser Stelle ist erneut zu erwähnen, dass bei allen Gruppen die Diagnose Plazentainsuffizienz bestand, aber nur die Gruppen eins und zwei pathologische Dopplerwerte aufwiesen. Es ist durch die Infusionstherapie folglich möglich pathologische Dopplerwerte wieder in den normalen Bereich zu bringen, somit die Perfusion zu verbessern und damit das fetale Wachstum voranzutreiben.

Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Geburt betrug in Gruppe eins 225 Tage, in Gruppe zwei 219 Tage und in Kontrollgruppe 3 221 Tage. Somit weisen alle drei Gruppen eine Frühgeburtlichkeit auf. Da Gruppe drei bezogen auf den Geburtszeitpunkt im gleichen Zeitraum liegt, scheint hier kein Nachteil durch die Therapie zu entstehen.

Eine fetale Lungenreifung mit Celestan wurde in Gruppe eins in 44 % , in Gruppe zwei in 26% und in Gruppe drei in 47% der Fälle durchgeführt. Nepresol zur Blutdrucksenkung erhielten in Gruppe eins 4%, in Gruppe zwei 11% und in Gruppe drei 20% der Schwangeren. Partusisten zur Wehenhemmung wurde in Gruppe eins 3% der Patientinnen, in Gruppe zwei bei 19% und in Gruppe drei ebenfalls bei 19% verabreicht.

Eine Sectio musste bei 83% der Patientinnen der Gruppe eins, bei 93% in Gruppe zwei und bei 73% in Gruppe drei durchgeführt werden. Dies ist möglicherweise auf die schlechtere Ausgangslage der Schwangeren in den Therapiegruppen zurückzuführen.

Der pH-Wert lag in Gruppe eins durchschnittlich bei 7,29 und in Gruppe zwei bei 7,25, damit ergeben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht azidotische Werte. Der pH-Wert in der Kontrollgruppe lag bei 7,4.

Das Geburtsgewicht lag in Gruppe eins bei 1514,6 Gramm, in Gruppe zwei bei 1228 und in Kontrollgruppe drei bei 1438,2 Gramm.

Die durchschnittlichen Apgar-Werte lagen in Gruppe eins bei: A1 = 7, A2 = 9, A3 = 9, in Gruppe zwei bei: A1 = 7, A2 = 8, A3 = 9 und in Gruppe drei bei A1 = 7, A2 = 9, A3 = 9. Daraus ergibt sich kaum eine Unterschied zwischen den drei Gruppen, obgleich die Ausgangslage in den beiden Therapiegruppen bedingt durch eine schlechtere Perfusion weitaus komplizierter war. Im weiteren postpartalen Verlauf zeigten sechs Kinder in Gruppe eins ein respiratory distress syndrome (RDS) und mussten beatmet werden, eins dieser Kinder starb postpartal. Zwei Kinder bekamen eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und bei einer Patientin kam es am 179. Schwangerschaftstag zum intrauterinen Fruchttod (IUFT). In Gruppe zwei zeigte ein Kind ein RDS, eins eine NEC und eins hatte beides und verstarb kurz

nach der Geburt. Eine Patientin erlitt am 140. und eine am 169. Schwangerschaftstag einen IUFT. In Gruppe drei hatten drei Kinder ein RDS, ein Kind eine NEC und vier Frauen erlitten einen IUFT am 104., 137., 190. und 184. Schwangerschaftstag, wovon ein Kind eine Trisomie 18 aufwies.

Demnach zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen 1,2,3 im postpartalen Verlauf, obgleich beide Therapiegruppen eine schlechtere Ausgangssituation bedingt durch die beeinträchtigte Plazentaperfusion hatten.

4.1.2 Mehrlingsschwangerschaften (Gruppen 6 und 7)

In Therapiegruppe sechs zeigte sich unabhängig von der Therapiedauer gruppenintern keine signifikante Veränderung des Dopplerwertes, weder für das normo- noch für das hypotrophe Kind. Das gleiche galt für Kontrollgruppe sieben. Vergleicht man die Gruppen miteinander so zeigt sich jedoch eine signifikant bessere Nabelschnurperfusion bezüglich des normotrophen Zwillings in Therapiegruppe sechs und ein hochsignifikant bessere Perfusion bezüglich des hypotrophen Zwillings. Die Umbilikalarterienperfusion des hypotrophen Zwillings in Gruppe sechs erreichte physiologische Werte von zuvor pathologischen Ausgangswerten.

Im Gegensatz dazu blieben die Werte der Kontrollgruppe stets im physiologischen Wert. Dies zeigt erneut eine positive Wirkung der Glucoseinfusionstherapie auf die Umbilikalarterienperfusion. Zuvor schlechte Werte können durch die Therapie physiologische Werte annehmen. Das mittlere Schwangerschaftsalter betrug bei Geburt 217 Tage in Gruppe sechs und 234 Tage in Gruppe sieben, wobei zu beachten ist, dass die Patientinnen der Therapiegruppe schon frühzeitig schlechte Flowparameter aufwiesen, welche unter Therapie normalisiert werden konnten. Zur fetalen Lungenreife erhielten fast alle Frauen Celestan und zur Wehenhemmung wurden 33% in Gruppe 6 und 42% in Gruppe sieben Partusisten verabreicht. Eine Sectio war in der komplikationsreicheren Gruppe 6 in 94% der Fälle nötig und in Gruppe sieben nur bei 64%. Die Vermutung liegt nahe, dass dies durch die länger bestehende Dysfunktion der fetoplazentaren Einheit in Gruppe sechs bedingt ist, die sich an den pathologischen Ausgangs - Perfusionsparametern zeigt. So vermag die Therapie die Werte zwar zu verbessern und damit die Schwangerschaft länger zu erhalten, doch ist sie nicht von so großem Benefit als dass eine komplette Remission der fetalen und plazentaren Schädigung erreicht werden könnte.

Vergleicht man das fetale Outcome der beiden Gruppen miteinander so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 1644,6 (normotrophes Kind), 1525 (hypotrophes Kind) und für einen Drilling 1470 Gramm in Therapiegruppe sechs. In

Gruppe sieben lag das Gewicht durchschnittlich bei 1652,5 (normotrophes Kind) und 1578,3 Gramm für das hypotrophe Kind. Der pH-Wert betrug in Gruppe sechs 7,31 (normotrophes Kind), 7,29 (hypotrophes Kind) und für den Drilling 7,26. In der Kontrollgruppe lag der mittlere pH-Wert bei 7,31 für normotrophe Zwillinge und bei 7,27 für hypotrophe Zwillinge. Die Apgarwerte in Gruppe sechs lagen mit A1 = 8 (normotroph), 7 (hypotroph), 7 (Drilling), A2 = 9 (alle) und A3 = 10 (normo- und hypotroph) und 9 für den Drilling. In Gruppe sieben zeigen sich die Werte A1 = 6 (normotroph), 8 (hypotroph), A2 = 9 (normotroph), 8 (hypotroph) und A3 = 10 (normotroph) und 9 (hypotroph). Daraus wird deutlich, dass die Kinder beider Gruppen lebensfrisch sind und keine azidotischen Werte vorliegen, auch das Geburtsgewicht ist in beiden Gruppen ähnlich.

4.1.3 Patientinnen mit und ohne Präeklampsie (Gruppen 4 und 5)

In Gruppe 4 leidet keine Frau unter Präeklampsie und die Dopplerwerte verändern sich nicht signifikant. Sie sind und bleiben unter der Glucoseinfusionstherapie im physiologischen Bereich. Eine Verbesserung des Flows tritt zwar auch hier auf, hat aber keine statistische Relevanz. Signifikante Erfolge zeigen sich allerdings in Gruppe 5, bei diesen Patientinnen besteht die Zusatzdiagnose Präeklampsie. Es lässt sich eine signifikante Flowverbesserung der Nabelschnurarterie herausstellen. Somit spricht auch dieses Ergebnis für einen deutlichen Benefit durch die Glucoseinfusionstherapie. Zuvor pathologische Dopplerwerte konnten unter Therapie physiologische Werte annehmen. Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Geburt betrug in Gruppe 4 225 Tage und in Gruppe 5 218 Tage, da beide Gruppen therapiert wurden ist der frühe Geburtszeitpunkt in Gruppe 5 vermutlich auf die Diagnose Präeklampsie zurückzuführen. Da beide Schwangerschaften aufgrund der Diagnose Plazentainsuffizienz Risikoschwangerschaften sind, wurden in beiden Gruppen fast alle Patientinnen mit Celestan zur Lungenreifung des Kindes behandelt. Mit Nepresol wurden in Gruppe 4 nur 4% und in Gruppe 5 aufgrund der Diagnose Präeklampsie 52% behandelt. Eine Wehenhemmung mit Partusisten war in 12% der Fälle in Gruppe 4 und in 29% der Fälle in Gruppe 5 nötig. Daraus zeigt sich erneut die Problematik der Zusatzdiagnose Präeklampsie. Die Sectiorate in Gruppe 4 lag bei 82% und in Gruppe 5 bei 92%. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 1519,8 Gramm, der pH-Wert 7,29, A1 = 8, A2 = 9 und A3 lag ebenfalls bei neun. In Gruppe 5 lagen die Werte deutlich schlechter, und zwar betrug das durchschnittliche Geburtsgewicht 1230 Gramm, der pH-Wert 7,23, A1 = 6, A2 = 8 und A3 = 7. Damit ergaben sich wie erwartet schlechtere Werte für die Gruppe mit der Zusatzdiagnose Präeklampsie. Ohne Infusionstherapie lägen diese Werte vermutlich noch schlechter und die Frühgeburtlichkeit höher, da sich wie oben

gezeigt, eine verbesserte Perfusion der fetoplazentaren Einheit ergibt und sich dies positiv auf Wachstum, pH-Wert und damit auf das fetale Outcome auswirkt.

4.1.4 Therapiegruppen mit unterschiedlichen Ausgangsdopplerwerten (Gruppen 8,9,10)

In Gruppe 8, in welcher die Ausgangsdopplerwerte im physiologischen Bereich lagen, zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Dopplerparameter. Die Normwerte blieben durch die Therapie unbeeinflusst. In Gruppe 9 lagen die Ausgangsdopplerwerte im grenzwertigen Bereich und es kam unter der Glucoseinfusionstherapie zu einer hochsignifikanten Flowverbesserung der Nabelschnurarterie.

In Gruppe 10 zeigten sich bei hochpathologischen Dopplerausgangswerten zwar ebenfalls Flowverbesserungen, doch haben diese keine statistische Signifikanz. Damit kann herausgestellt werden, dass die Infusionstherapie mit Glucoselösung einen positiven Effekt auf die Funktion der fetoplazentaren Einheit hat und normale Flussverhältnisse durch Glucosegaben nicht beeinträchtigt werden. Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Geburt betrug in Gruppe 8 220 Tage, in Gruppe 9 223 Tage und in Gruppe 10 208 Tage. Hier zeigte sich ein deutlich früher Geburtszeitpunkt bei schlechten Ausgangswerten, bzw. schlechter Funktion der fetoplazentaren Einheit. Die fetale Lungenreifung mit Celestan wurde auch hier bei fast allen Patientinnen durchgeführt. Nepresol zur Blutdrucksenkung erhielten 9% in Gruppe 8, 29% in Gruppe 9 und 14% in Gruppe 10.

Die Sectiorate lag in Gruppe 8 bei 79%, in Gruppe 9 bei 93% und in Gruppe 10 bei 86%.

Wie erwartet war das Geburtsgewicht umso schlechter, je pathologischer die Ausgangsdopplerwerte waren. So betrug das Gewicht in Gruppe 8 1682 Gramm, in Gruppe 9 1190,4 g und in Gruppe 10 nur 880,8 Gramm. Der pH-Wert lag in Gruppe 8 bei 7,29, in Gruppe 9 bei 7,25 und in Gruppe 10 bei 7,19, auch dies spiegelt die Komplikationen durch schlechtere Ausgangsdoppler wider. Dennoch waren den 3.Apgar- Werten nach zu urteilen alle Kinder lebensfrisch, so finden sich folgende Werte in Gruppe 8: A1 = 8, A2 = 9, A3 = 10, in Gruppe 9 A1 = 7, A2 = 8, A3 = 9 und in Gruppe 10 A1 = 4, A2 = 7 und A3 = 9.

Es zeigt sich trotz schlechter Ausgangslage eine positive Entwicklung der Kinder unter Glucoseinfusionstherapie, wobei deutlich wird, dass der Benefit durch die Therapie bei frühzeitigem Einschreiten, das heißt Therapie bevor es zu hochpathologischen Dopplerwerten kommt, am höchsten ist.

4.2 Gesonderte Betrachtung der Dopplerwerte

Der Zustand des Kindes wird anhand der Dopplerwerte der Arteria umbilicalis fetalis beurteilt.

Dazu werden die Größen RI und PI im Verlauf bestimmt und im Ergebnisteil kommentiert.

Die physiologischen Werte der Arteria Umbilicalis liegen für den RI Wert zwischen 0,35 und 0,85 und für den PI Wert zwischen 0,45 und 1,55.

4.2.1 Einfluss der Therapie auf die Dopplerwerte in den Gruppen 1,2,3,6,7

Gruppe 1: Patientinnen, die kürzer als neun Tage Glucoseinfusionen erhielten, zeigen keine signifikante Veränderung der Dopplerparameter RI und PI. Aus den Grafiken lässt sich aber nach Tag vier ein leichter Aufwärtstrend verzeichnen, welcher auf eine leichte Verschlechterung der Dopplerwerte hindeutet.

Patientinnen die länger als neun Tage therapiert wurden, zeigen allerdings eine signifikante Veränderung des Dopplerparameters RI. Der Wert nimmt mit der Länge der Therapie ab, was auf eine Verbesserung der umbilicalen Perfusion hindeutet und damit Indikator für eine Verbesserung der Plazentafunktion und des fetalen Zustandes ist. Für den PI lässt sich keine signifikante Veränderung nachweisen. Auffällig sind aber der Kurvenabfall zu Beginn der Therapie, der kurzzeitige Anstieg zwischen Tag vier und sieben und der stetige Abfall nach Tag sieben. Dies bedeutet, dass es unter Therapie bezüglich des PI kurzzeitig zu einer statistisch nicht signifikanten Verschlechterung der Perfusion kommt welche sich aber nach kurzer Zeit deutlich verbessert. Die Perfusion unter Therapie ist jedoch nicht schlechter als die Perfusion vor Therapiebeginn. Insgesamt betrachtet wird die Nabelschnurperfusion unter Therapie optimiert.

Gruppe 2: In dieser Gruppe zeigt sich schon bei kürzerer Therapie eine Verbesserung der Nabelschnurperfusion, denn der Dopplerparameter RI verringert sich statistisch signifikant, der PI-Wert bleibt unverändert. Auffällig ist aber auch hier der kurzzeitige Aufwärtstrend im Kurvenverlauf nach Tag vier der Therapie. Bei längerer Therapie über neun Tage verbessert sich die Umbilikalarterienperfusion und damit der fetale Zustand wesentlich, was durch einen hochsignifikanten Abfall des RI - Wertes und durch einen signifikanten Abfall des PI Wertes deutlich wird. Doch auch hier ist auf eine kurzzeitige Verschlechterung der Dopplerwerte zwischen Tag sieben und 14 hinzuweisen, welche jedoch niemals über den Ausgangswert hinausgeht.

Es wird deutlich, dass mit der alternierenden Glucosetherapie eine Optimierung der Funktion der fetoplazentaren Einheit geschaffen wird und somit fetales Wachstum und Reife gefördert werden.

Gruppe 3: In der Kontrollgruppe zeigt sich weder bei kürzerer noch bei längerer Beobachtung (über neun Tage) eine Verbesserung der Dopplerparameter. Darüber hinaus sind den Grafiken Aufwärtstrends beider Werte zu entnehmen, was die zunehmende Verschlechterung der Funktion der fetoplazentaren Einheit indiziert.

Gruppenvergleich der Gruppen eins zwei und drei: Im Gruppenvergleich wird deutlich, dass die Ausgangsdopplerwerte in den Glucosetherapiegruppen 1 (RI = 0,83, PI = 1,63) und 2 (RI = 0,90, PI = 1,84) deutlich grenzwertiger bzw. pathologischer sind als die der Kontrollgruppe 3 (RI = 0,69, PI = 1,18). Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Werte in den Therapiegruppen, wohingegen in der Kontrollgruppe keine Veränderung der Dopplerparameter auftritt. Bezüglich des PI ergibt sich sogar eine hochsignifikante Verbesserung.

Anhand dieses Vergleichs wird deutlich, dass die Glucosetherapie die Perfusion der Umbilikalarterie signifikant verbessert, was durch die Optimierung der Dopplerwerte RI und PI messbar ist. Mit der Therapie nähern sich die zuvor pathologischen Werte Normwerten an und erreichen bei entsprechender Therapiedauer sogar Normwertniveau.

So liegen die RI-Werte später bei 0,79, die PI-Werte bei 1,26 in Gruppe 1 und in Gruppe 2 bei 0,69 bzw. 1,28.

Allerdings ist darauf zu verweisen, dass zwischen dem vierten und 14. Tag eine Verschlechterung der Dopplerwerte auftritt, die aber nicht über das Ausgangsniveau hinausgeht. Dieser Effekt ist stärker in Gruppe 1 als in Gruppe 2 ausgeprägt. So kommt es in Gruppe 1 bezüglich des RI zu einem Anstieg von 0,8 (4. Tag) auf 0,9 (14. Tag), welcher dann zum Ende der Therapie in den physiologischen Bereich zwischen 0,6 und 0,7 absinkt. Betrachtet man den PI-Wert, so findet sich zwischen den Tagen 4 und 14 ein Anstieg von 1,5 auf 2, welcher dann wieder auf physiologische Werte zwischen 1 und 1,5 absinkt.

Ähnliches lässt sich in weitaus geringerem Masse für die Gruppe 2 mit alternierender Glucosetherapie herausstellen. Hier ist der für die Gruppe 1 beschriebene Effekt nur als Trend zu erwähnen. Abschließend lässt sich herausstellen, dass sich unter Glucosetherapie die Dopplerwerte der Umbilikalarterie deutlich verbessern, sogar von grenzwertigen Bereichen

in den physiologischen Bereich kommen und somit ein signifikant positiver Effekt für die fetoplazentare Perfusion nachweisbar ist.

Es wird jedoch deutlich, dass eine alternierende Therapie von Vorteil ist, weil hier die geringfügige Perfusionsminderung zwischen den Tagen 4 und 14 weniger ausgeprägt und von kürzerer Dauer als in Gruppe 1 mit gleichbleibender Glucosedosis ist.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe drei zeigt sich aber eine klare Verbesserung der Perfusion.

Hier ist zu berücksichtigen, dass die Dopplerwerte in der Kontrollgruppe auch zu Therapiebeginn im Normbereich sind, wohingegen die Werte der anderen Gruppen zunächst pathologisch sind und gegen Therapieende im physiologischen Bereich liegen.

Die Therapie ist lediglich durch die Geburt limitiert.

Es wird auch deutlich, dass es sinnvoll ist, frühzeitig mit einer Glucosetherapie zu beginnen und diese möglichst lange fortzusetzen, da sich erst im längeren Verlauf (über neun Tage) ein signifikant positiver Effekt zeigt.

Gruppe 6: Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaften zeigen keine signifikante Veränderung unter Glucosetherapie. So sind RI und PI, unabhängig von der Therapielänge, weder für das normotrophe Kind noch für das hypotrophe Kind nicht signifikant verändert.

Gruppe 7: Auch in der Kontrollgruppe mit Zwillingsschwangerschaften zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

Gruppenvergleich 6 und 7 normotropher Zwilling: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des RI Dopplerwertes zwischen der Therapiegruppe 6 und der Kontrollgruppe 7. Die Nabelschnurperfusion ist in der Therapiegruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

Allerdings tritt gruppenintern kaum eine Veränderung auf. Für den Dopplerwert PI ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Gruppenvergleich 6 und 7 hypotropher Zwilling: Hier findet sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 6 und 7 bezüglich des RI-Wertes. Die Nabelschnurperfusion ist in der Therapiegruppe (RI zwischen 0,9 und 0,8, PI zwischen 1,8 und 1,5) schlechter als in der Kontrollgruppe (RI zwischen 0,7 und 0,75, PI zwischen 1,2 und 1,4). Wobei herauszustellen ist, dass die Werte des hypotrophen Zwillings von vornherein pathologisch waren ($RI > 0,85$, $PI > 1,5$) und unter Therapie Normalwerte annahmen.

In Kontrollgruppe 3 hingegen bleiben die Werte im physiologischen Bereich.

4.3 Vergleich der Dopplerwerte vor und während der Therapie

Gruppe 8: Innerhalb der Gruppe 8 zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Dopplerparameter. Hier waren die Ausgangswerte im physiologischen Bereich und bleiben auch unter Glucoseinfusionstherapie in diesem.

Dies verdeutlicht, dass die Therapie Normwerte nicht negativ beeinflusst.

Gruppe 9 Innerhalb der Gruppe 9 zeigt sich eine hochsignifikante Verbesserung des Flowparameters RI, so gelangt der Wert unter Therapie von einem grenzwertig pathologischen Wert (RI = 0,9) auf einen physiologischen Wert (RI = 0,82).

Für den PI ergibt sich keine statistisch signifikante Veränderung, doch ist auch hier eine Flowverbesserung zu verzeichnen. So sinkt der Wert von anfänglich 2 auf 1,43 ab, welcher damit der Norm entspricht.

Gruppe 10: Innerhalb der Gruppe 10 zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung der Flowparameter, dennoch ist eine Flowverbesserung zu verzeichnen. Die hochpathologischen RI-Werte um eins gelangen im Therapieverlauf auf Werte um 0,93, was eine Verbesserung des Flows verdeutlicht. Die hochpathologischen PI-Werte verbessern sich ebenfalls und nehmen im Therapieverlauf Werte um 1,94 ein, was ebenfalls eine Flowverbesserung verdeutlicht.

Abschließend lässt sich herausstellen, dass die Glucoseinfusionstherapie einen günstigen Einfluss auf die Dopplerparameter RI und PI hat. Wobei schlechte Flowparameter im Therapieverlauf verbessert werden und somit eine bessere Perfusion der fetoplazentaren Einheit gewährleistet ist und damit fetales Wachstum und Reife voranschreiten können.

Es hat den Anschein, dass im Therapieverlauf eine Herabstufung der Dopplerparameter auf die physiologische Stufe durch die Glucoseinfusionstherapie erzielt wird. So werden physiologische Werte nicht verändert, wohingegen grenzwertige Dopplerwerte unter Therapie in den physiologischen Bereich gelangen und hochpathologische Werte zumindest in den grenzwertigen Bereich gelangen.

4.4 Dopplerparametervergleich mit Bezug auf die Diagnose Präeklampsie

Gruppe 4: Innerhalb der Gruppe 4 leidet keine der Frauen unter Präeklampsie. Hier verändern sich beide Doppler nicht signifikant. Der RI-Wert bleibt im physiologischen Bereich und der PI gelangt im Therapieverlauf von einem grenzwertigen in einen physiologischen Bereich. So sinkt der RI von 0,85 auf 0,76 und der PI von 1,67 auf 1,37.

Auch hier wird eine Verbesserung des Flows deutlich.

Gruppe 5: In Gruppe 5 haben die Frauen die Zusatzdiagnose Präeklampsie.

Es ist ein signifikanter Abfall des RIs von 0,86 auf 0,81 zu verzeichnen, was auf eine deutliche Flowverbesserung in der Nabelschnurarterie hindeutet.

Der PI ändert sich nicht signifikant, zeigt aber seinerseits ebenfalls einen Abwärtstrend von 1,73 auf 1,64. Das indiziert wiederum eine Verbesserung der Funktion der fetoplazentaren Einheit.

Es lässt sich herausstellen, dass die Glucoseinfusionstherapie auch mit der Zusatzdiagnose Präeklampsie einen positiven Einfluß auf die Perfusion der Arteria umbilicalis ausübt.

4.5 Fazit

Als **Fazit** zeigt sich ein deutlicher Benefit durch die Glucoseinfusionstherapie. Bei IUGR-Schwangerschaften kommt es zu pathologischen Flowmustern der Umbilikalarterien, so wie sie auch hier in unseren Therapiegruppen zu finden sind (Alfirevic and Neilson 1995), (Karsdorp, van Vugt et al. 1994), (Erskine and Ritchie 1985). Diese sind Indikator für eine Dysfunktion der fetoplazentaren Einheit und implizieren daher eine schlechte fetale Versorgung (Szalay, Hecher et al. 1992), (Ott 1997). Fetales Wachstum und Reifung können nicht mehr erfolgen und es kommt zur Minderentwicklung des Kindes bis hin zum intrauterinen Fruchttod. Die hier untersuchte Therapieform kann bei frühzeitiger und dauerhafter Anwendung in Kombination mit der bisherigen symptomatischen Versorgung risikoreicher Schwangerschaften das fetale Wachstum vorantreiben und das Überleben des Kindes ermöglichen.

In der Vergangenheit wurden schon einige Infusionstherapien mit Glucose vorgestellt, die ebenfalls eine positive Auswirkung bei Schwangerschaften mit IUGR hatten. So führten Beischer et al. im Zeitraum von 1971 bis 1972 eine Studie durch, um den Einfluss von Bettruhe und hypertonen Dextroseinfusionen zu beurteilen (Beischer and O'Sullivan 1972).

Bei Schwangerschaftskomplikationen, sowie z.B.: intrauteriner Wachstumsretardierung findet man im Serum der Mutter erniedrigte Östriolwerte. Dieser Wert diente in dieser Studie als Verlaufparameter. 42 Frauen, die die 38. Schwangerschaftswoche nicht überschritten, nahmen an der Studie teil. 30 Patientinnen wurden konservativ mit Bettruhe behandelt und zwölf bekamen bei schlecht bleibenden Östriolwerten hypertone Dextroseinfusionen und zwar 25%ige Glucoselösung innerhalb von 48 Stunden.

Bettruhe bewirkte, dass die Östriolwerte bei sieben von 13 Frauen ohne Schwangerschaftskomplikationen anstiegen, dies ließ sich allerdings nicht im Falle von Komplikationen, wie z.B. Präeklampsie erzielen. In der Gruppe, in welcher die Östriolwerte niedrig blieben, kam es zu sieben fetalen Todesfällen.

Bei vier von sechs Patientinnen, die nur plazentainsuffizient waren, zeigten sich nach nur einer Dextrosetherapie noch bessere Östriolwerte als bei eben genannter konservativer Therapie. Die Werte fielen in den Normbereich und konnten auch bis zur Geburt gehalten werden. Allerdings ließen sich bei den anderen sechs Patientinnen in der Dextrosetherapie - Gruppe keine positiven Effekte erzielen. Ein Kind starb und zwei hatten eine Malformation.

Insgesamt war eine signifikante Verbesserung der Östriolwerte und des fetalen outcomes bei alleiniger Plazentainsuffizienz durch Dextrosetherapie zu sehen.

Zur Beurteilung, ob Glucoseinfusionen einen günstigen Effekt bei Verdacht auf die chronisch nutritive Plazentainsuffizienz haben könnte, verabreichte Schlegel 1976 Patientinnen eine 20%ige Glucoselösung ante- und intrapartal.

Auch hier stellte sich ein positiver Einfluss unter der Therapie heraus. Die bei nutritiver Plazentainsuffizienz drohende postnatale Hypoglykämie konnte vermieden werden. Die Säure- Basenverhältnisse blieben unbeeinflusst. Nach Schlegel sprechen die Ergebnisse für die Möglichkeit einer begrenzten Kompensation von Trophoblaststörungen durch intravenöse Glucoseapplikation (Schlegel and Weissbach 1976).

Dem entgegen steht die Studie von Viehweg et al., in welcher der therapeutische Einfluss von Bettruhe (Gruppe 1), Bettruhe kombiniert mit einer Glucosetherapie (Gruppe 2) und Bettruhe kombiniert mit einer Glucose-Galaktosetherapie (Gruppe 3) bei 45 Schwangerschaften mit fetaler Retardierung beurteilt wurde. Gruppe 2 erhielt täglich 2l einer 10%igen Glucoseinfusion und Gruppe 3 zusätzlich 500ml Galaktose oral (Viehweg, Ruckhaberle et al. 1987). Alle drei Gruppen hielten Bettruhe ein. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich 26 Tage und der Therapiebeginn lag im Schnitt in der 35 Schwangerschaftswoche.

Es zeigte sich, dass trotz Perfusionsverbesserung in allen drei Gruppen der Wachstumsrückstand nicht aufgeholt werden konnte und dass sich auch sowohl endokrin, als auch respiratorisch keine Verbesserung einstellte.

Allerdings nahmen unter Glucosetherapie die präpathologischen CTG-Befunde ab.

Diese Studie beurteilt die Infusionstherapien so, dass weder therapeutischer Nutzen, noch ein Nachteil aus den Infusionen zu ziehen sei.

Eine weitere Studie zur Überprüfung des Effekts von Infusionstherapien bei Plazentainsuffizienz nahmen 1977 Chang et al. vor (Chang, Abell et al. 1977). Hier wurden 60 Patientinnen in 4 Gruppen eingeteilt, von denen eine Hartmannlösung, eine Aminofusin, eine Hartmannlösung mit Ritodrin und eine 10%ige Dextroselösung erhielten.

Auch hier dient als Beurteilungskriterium der Östriolwert. Es stellte sich heraus, dass 69% eine Verbesserung der Östriolwerte zeigten und zwar unabhängig von der Lösung. Neben den positiven Östriolwerten fand man auch noch eine Zunahme des Plazenta- und Kindsgewichtes.

Chang et al. vermuten, dass die Form der Therapie deshalb unbedeutend sei, weil alle Lösungen eventuell die bei wachstumsretardierten Feten häufig vorkommende Azidose verringern. Des weiteren könnte es sein, dass eine höherprozentige Dextroselösung in Anbetracht der oben genannten Beischer - Studie, bessere Erfolge bringen könnte.

Sabata verglich 1984 die Glucosetherapie bei Plazentainsuffizienz mit einer Kontrollgruppe und mit einer Patientinnengruppe ohne Plazentainsuffizienz (Sabata 1984). Die Therapiegruppe erhielt täglich bis zur Geburt 10%ige Glucoselösung. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden die Frauen wöchentlich untersucht, die Plazenta postpartum histochemisch untersucht, beim Neugeborenen die metabolischen Parameter verfolgt, sowie polygraphische, neurologische und psychologische Untersuchungen der Kinder bis zum Alter von drei bis vier Jahren vorgenommen. Es stellte sich heraus, dass unter der Therapie der Biparietaldurchmesser signifikant zunahm und sogar Normalwerte erreicht wurden.

An der Plazenta war zu erkennen, dass es zu einer Zunahme des reifen, funktionstüchtigen Synzytiums und zu einer Abnahme des degenerativen Synzytiums im Vergleich zu Plazenten hypotropher Neugeborner kam. Dieser Unterschied war jedoch erst nach zehntägiger Therapie zu verzeichnen. Die Kinder wogen bei der Geburt im Schnitt 2712 g, womit das Gewicht im unteren Normbereich liegt. Es waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den pH-Wert im Vergleich zu der Gruppe ohne Plazentainsuffizienz festzustellen.

Der Erythropoetintiter war bei der Infusionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt, was auf eine Kompensation (durch erhöhte Epospiegel) der chronischen Hypoxie in der Gruppe ohne Glucosetherapie hinweisen kann.

Der Blutglucosespiegel der glucoseinfundierten Neugeborenen gleicht dem der Gruppe ohne Plazentainsuffizienz.

Bei Kindern mit pränataler Glucosetherapie zeigte sich im Laufe der ersten drei bis vier Jahre kein Unterschied im Vergleich zu Kindern, deren Pränatalperiode nicht durch eine Plazentainsuffizienz kompliziert wurde.

Insgesamt stellt Sabata heraus, dass die Therapie in 94% der Fälle zum Erfolg führt, sofern kein anatomisch bedingter Minderwuchs vorliegt.

Ruckhäberle bestätigte 1991 Sabata und betont, dass durch Glucoselangzeitinfusionen zuvor beeinträchtigtes intrauterines Wachstum wieder kontinuierlich erfolgen kann und dass endokrinologische und zellulärparenchymatöse Partialinsuffizienzen günstig beeinflusst werden können (Ruckhaberle, Retzke et al. 1991). Des weiteren werden bessere Ergebnisse bezüglich der Langzeitprognose gegenüber unbehandelten Feten erzielt.

Harding bestätigt 1990 den Benefit der Glucoseinfusionstherapien und führt zusätzlich zu den Ergebnissen von Ruckhäberle die Ergebnisse von Mesaki et al. an, welcher ebenfalls Schwangere mit der Diagnose IUGR mit 10%igen Glucoselösungen zusätzlich mit 12%igen Aminosäurelösungen therapierte und ein verstärktes fetales Wachstum beobachten konnte (Harding, Liu et al. 1992).

1991 stellte Beischer erneut eine Studie vor, in der er 967 Patientinnen mit fetaler Wachstumsretardierung zwischen 1971 und 1989 Dextrose- und Aminosäureinfusionen verabreichte. Verlaufparameter waren in diesem Falle das Östriol und das Kardiotokogramm (CTG) (Beischer, Brown et al. 1991). Es zeigte sich, dass 68,3% (660) Patientinnen positiv auf die Therapie antworteten, hier verbesserten sich die Östriolwerte und die Mortalität lag bei 0,9%. Bei den 31,7% (307) ergaben sich unveränderte Östriolwerte und die Mortalität lag bei 9,8 %. Durch wiederholte Infusionen konnte jedoch der Geburtszeitpunkt bis über die 37. Schwangerschaftswoche hinausgezögert werden. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten Beischer et al., dass die Infusionen unter CTG- Kontrolle die Östriolwerte verbessern und den Geburtstermin hinauszögern können.

Ruckhäberle untersuchte 1981 das Trophoblastverhalten von plazentaren Resorptionszotten nach präpartaler Glucoseinfusion (Ruckhaberle, Sabata et al. 1981). Hierzu dienten 78 Plazenten, von denen 57 aus Schwangerschaften mit Verdacht auf IUGR stammten und 21 aus unauffälligen Schwangerschaften. Die Plazenten wurden nach dem Anteil reifen,

prädegenerativen und degenerativen Syncytiums beurteilt und es wurde Bezug auf Kinds- und Plazentagewicht, sowie Therapiedauer und Neugeborenenklassifikation genommen. Es zeigte sich eine Gewichtszunahme von Plazenta und Kind, sowie eine Zunahme des prozentualen Anteils reifen, funktionstüchtigen Syncytiums und eine erhöhte Langhanszellzahl in den Resorptionszotten unter Glucosetherapie bei gleichzeitiger Abnahme degenerativen Syncytiums. Allerdings war dies erst nach einer Therapiedauer über 10 Tagen von statistischer Signifikanz. So erreichten die zunächst hypotrophen Kinder trotz degenerativer Plazenta vor Therapiebeginn gleiche Kindsgewichte wie normotrophe Kinder.

Pribylova verglich 1989 24 Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren, deren Mütter während der Gravidität Glucoseinfusionen aufgrund von IUGR erhielten, mit einer Kontrollgruppe von 29 Kindern, deren Mütter trotz gleicher Diagnose nicht mit Glucoseinfusionen behandelt wurden. Alle Kinder wurden nach der 37. Schwangerschaftswoche geboren (Pribylova and Sabata 1989). Komplikationen in der Neonatalperiode traten häufiger bei der Kontrollgruppe auf. Morbidität und neurologisch Abnormalitäten traten in der Infusionsgruppe seltener auf als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt zeigt sich eine signifikante Verbesserung des fetalen und auch des postpartalen Zustandes, wenn im Falle von IUGR eine Glucosetherapie durchgeführt wird.

Neben den genannten prospektiven Studien gab es auch tierexperimentelle Studien, welche sich mit dem Einfluss von Glucose auf das fetale Wachstum beschäftigten. So entdeckte Salle nach i.v. Gabe von Glucose an Schwangere mit IUGR, dass es zu einem Growth Hormone (GH) Anstieg kam (Salle and Ruitton-Uglienco 1976). Stevens et al. zeigten anhand eines Schafexperiments, dass es bei längerer Dextrosegabe unter der Geburt zum Anstieg der Insulin und Fettdepots kommt (Stevens, Alexander et al. 1990). Dieser Effekt blieb in der Kontrollgruppe mit NACL aus.

Charlton et al. führten 1984 ebenfalls ein Schafexperiment durch und fanden heraus, dass fetale intragastrale Nahrungssubstitutionen mit Glucose das fetale Wachstum fördern und der umbilicale Blutfluß verbessert ist (Charlton 1984).

Wolf et al. stellten 1970 heraus, dass maternale Glucoseinfusionen unter der Geburt mit oder ohne zusätzliche Insulingabe zu einer 3-5 mal höheren GH-Ausschüttung führen als in der Kontrollgruppe (Wolf, Stubbe et al. 1970).

Stubbe et al. fanden 1970 heraus, dass es durch postpartale Glucose-oder Arginininfusionen zu einer erhöhten Ausschüttung von somatotrophen Hormon (STH) kommt (Stubbe and Wolf 1970). Dieser Effekt lässt sich aber nur bis zu 15 Stunden post partum erzielen.

Harding et al. veröffentlichten 1992 eine Studie, durchgeführt an Ratten und Schafen, aus der hervorgeht, dass Glucose die insulin-like –growthfactor 1 (IGF 1)-Sekretion erhöht (Harding, Liu et al. 1992). Die aufgeführten Studien zeigen, dass der wachstumsfördernde Effekt, den Glucose auf die fetoplazentare Einheit hat, seine Begründung in einer verstärkten Ausschüttung von wachstumsfördernden Hormonen haben könnte. Des weiteren zeigen Untersuchungen von Plazenten wachstumsretardierter Feten, dass die mRNA- Expression für Growth Hormone (GH) pro Plazentafeld im Vergleich zu gesunden Plazenten verringert ist (Chowen, Evain-Brion et al. 1996). Bei gesunden Plazenten hingegen ist ein Wachstumshormonanstieg bis zur 35. Schwangerschaftswoche zu verzeichnen. Eine Studie von Zhou et al. zeigt, dass GH-Spiegel mit dem fetalen Wachstum positiv korreliert (Zhou, Shi et al. 2001). Es wurde die These aufgestellt, dass maternales GH vermutlich den Nahrungstransport zwischen Mutter und Kind fördert und IGF-1 (insulin-like-growth hormone) die Plazentafunktion und das fetale Wachstum im 3. Trimenon. Eine Nagetierstudie zeigte, dass das plazentare GH und IGF-1 signifikant mit dem fetalen Gewicht korrelieren (McIntyre, Serek et al. 2000). Aufgrund solcher Annahmen führten Harding et al. ein Ziegenexperiment durch, bei dem schwangere Ziegen mit GH therapiert wurden (Harding, Evans et al. 1997). Es zeigte sich eine erhöhte plazentare Transportkapazität und eine Steigerung der maternalen Insulin- und IGF-1- Konzentration. Der maternale, anabole Effekt limitiert vermutlich die kindliche Versorgung, sodass durch GH-Substitution das fetale Wachstum nicht gefördert werden kann. Daher ergab sich die Überlegung, dass nicht der maternale GH-Spiegel erhöht werden sollte, sondern der fetale, um einen anabolen Effekt für den Feten zu erlangen. Lacroix konnte eine verminderte plazentare GH-Produktion in Plazenten wachstumsretardierter Feten nachweisen und stellte heraus, dass die plazentare GH-Sekretion durch Glucose reguliert wird (Lacroix, Guibourdenche et al. 2002). Des weiteren fand er aber auch heraus, dass GH einen somatotrophen Effekt hat, das Hormon aber nicht direkt auf das fetale Wachstum einwirkt, sondern vermutlich über andere Mechanismen vermittelt wird. Dies könnte zum Beispiel durch das somatotrophe Hormon IGF-1 vermittelt sein, welches in IUGR – Schwangerschaften ebenfalls vermindert vorliegt (Caufriez, Frankenne et al. 1993), (Hernandez-Valencia, Zarate et al. 2001), (Zhou, Shi et al. 1999). Nach Gluckmann ist IGF-1 vorrangig für das fetale Wachstum in der Spätschwangerschaft verantwortlich und die Regulation des Hormons ist abhängig von Glucose (Gluckman and Harding 1997), (Alsat, Marcotty et al. 1995), (Diamond 2001), (Cetin, Radaelli et al. 2001), (Van Assche 1998). Demnach könnte der Mechanismus, der für die verbesserten Flowparameter und damit für ein verbessertes fetales und plazentares Wachstum sorgt, in der

Regulation von IGF-1 und GH durch Glucose begründet sein (Oliver, Harding et al. 1996). Dazu passen würde auch, dass ein erhöhter Glucoseverbrauch von Plazenten wachstumsretardierter Feten besteht (Challis, Pfarrer et al. 2000). Abschließend kann man herausstellen, dass eine Glucoseinfusionstherapie aufgrund dieser und vorangegangener Studien das fetale Wachstum günstig beeinflusst und zwar in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Des weiteren scheint die alternierende Glucosetherapie (G20 und G40 im Wechsel) gegenüber der nicht alternierenden (G20 oder G40) überlegen zu sein. Die Glucoseinfusionstherapie scheint eine Therapiemöglichkeit der Plazentainsuffizienz darzustellen.

6 Anhang

GRUPPE	GRAVIDITÄT	PARITÄT	ABORTE
1	1 = 21	0 = 25	0 = 34
	2 = 11	1 = 13	1 = 7
	3 = 7	2 = 6	2 = 2
	4 = 2	3 = 2	3 = 3
	5 = 3		
	6 = 1		
2	1 = 14	0 = 18	0 = 20
	2 = 4	1 = 7	1 = 2
	3 = 7	2 = 2	2 = 4
	4 = 2		3 = 1
3	1 = 33	0 = 41	0 = 47
	2 = 15	1 = 17	1 = 11
	3 = 11	2 = 5	2 = 2
	5 = 1		8 = 2
20	1 = 23	0 = 28	0 = 34
	2 = 11	1 = 12	1 = 8
	3 = 9	2 = 6	2 = 3
	4 = 5	3 = 2	3 = 3
	5 = 3	U = 1	U = 1
	6 = 1		
21	1 = 14	0 = 15	0 = 20
	2 = 4	1 = 8	1 = 1
	3 = 5	2 = 2	2 = 3
	4 = 1		3 = 1
	5 = 1		
6	1 = 10	0 = 10	0 = 15
	2 = 4	1 = 6	1 = 1
	3 = 2	2 = 1	2 = 1
	4 = 1		

Tab. 4a: Graviddtät, Paritdt und Anzahl der Aborte in Bezug auf die Gruppe

GRUPPE	GRAVIDITÄT	PARITÄT	ABORTE
7	1 = 5	0 = 6	0 = 10
	2 = 6	1 = 5	1 = 2
	3 = 1	2 = 1	
30	1 = 15	0 = 16	0 = 25
	2 = 7	1 = 11	1 = 4
	3 = 7	2 = 5	2 = 3
	4 = 1	3 = 1	3 = 1
	5 = 2		
	6 = 1		
31	1 = 5	0 = 7	0 = 10
	2 = 3	1 = 4	1 = 1
	3 = 4	2 = 2	2 = 1
	4 = 1		3 = 1
32	1 = 4	0 = 4	0 = 5
	2 = 1	1 = 2	1 = 1
	5 = 2	3 = 1	3 = 1

Tab. 4b: Gravidität, Parität und Anzahl der Aborte in Bezug auf die Gruppe

6 Literaturverzeichnis

- Alfirevic, Z. and J.P. Neilson (1995). "Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis." Am J Obstet Gynecol 172(5): 1379-87.
- Alsat, E., C. Marcotty, et al. (1995). "Molecular approach to intrauterine growth retardation: an overview of recent data." Reprod Fertil Dev 7(6): 1457-64.
- Arias: Risikoschwangerschaft und –geburt (1994)
- Baschat, A. A. and C. R. Harman (2001). "Antenatal assessment of the growth restricted fetus." Curr Opin Obstet Gynecol 13(2): 161-8.
- Becker: Die Plazenta des Menschen (1981)
- Beischer, N., J. Brown, et al. (1991). "Urinary oestriol assay for monitoring fetoplacental function." Aust N Z J Obstet Gynaecol 31(1): 1-8.
- Beischer, N. A., D. A. Abell, et al. (1983). "Intrauterine growth retardation." Aust N Z J Obstet Gynaecol 23(4): 191-6.
- Beischer, N. A. and E. F. O'Sullivan (1972). "The effect of rest and intravenous infusion of hypertonic dextrose on subnormal estriol excretion in pregnancy." Am J Obstet Gynecol 113(6): 771-8.
- Bell, A. W., W. W. Hay, Jr., et al. (1999). "Placental transport of nutrients and its implications for fetal growth." J Reprod Fertil Suppl 54: 401-10
- Carr, S. R. (1998). "Detection and management of the intrauterine growth restricted fetus." Med Health R I 81(4): 133-6.
- Caufriez, A., F. Franckne, et al. (1993). "Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies." Am J Physiol 265(4 Pt 1): E572-7.
- Cetin, I., T. Radaelli, et al. (2001). "The endocrine and metabolic profile of the growth-retarded fetus." J Pediatr Endocrinol Metab 14 Suppl 6: 1497-505.
- Challis, D. E., C. D. Pfarrer, et al. (2000). "Glucose metabolism is elevated and vascular resistance and maternofetal transfer is normal in perfused placental cotyledons from severely growth-restricted fetuses." Pediatr Res 47(3): 309-15.
- Chang, A., D. Abell, et al. (1977). "Trial of intravenous therapy in women with low urinary estriol excretion." Am J Obstet Gynecol 127(7): 793-9.
- Charlton, V. (1984). "Fetal nutritional supplementation." Semin Perinatol 8(1): 25-30.
- Chitrit, Y., P. Caubel, et al. (2000). "Effects of maternal dexamethasone administration on fetal Doppler flow velocity waveforms." Bjog 107(4): 501-7.
- Chowen, J. A., D. Evain-Brion, et al. (1996). "Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation." Pediatr Res 39(4 Pt 1): 736-9.

Diamond, F. B., Jr. (2001). "Fetal growth programs future health: causes and consequences of intrauterine growth retardation." Adv Pediatr 48: 245-72.

Drew, J. H., N. A. Beischer, et al. (1993). "Should we try to supplement the growth retarded fetus? A cautionary tale." Br J Obstet Gynaecol 100(10): 972.

Dudenhause, J. W. and E. Saling (1984). "[Attempt at intra-amniotic substitution therapy in fetal growth retardation]." Gynakologe 17(1): 72-6.

Economides, D. L. and K. H. Nicolaides (1989). "Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses." Am J Obstet Gynecol 160(2): 385-9.

Economides, D. L., K. H. Nicolaides, et al. (1990). "Relation between maternal-to-fetal blood glucose gradient and uterine and umbilical Doppler blood flow measurements." Br J Obstet Gynaecol 97(6): 543-4.

Erskine, R. L. and J. W. Ritchie (1985). "Umbilical artery blood flow characteristics in normal and growth-retarded fetuses." Br J Obstet Gynaecol 92(6): 605-10.

Galan, H. L., E. Ferrazzi, et al. (2002). "Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment." Prenat Diagn 22(4): 331-7.

Gluckman, P. D. and J. E. Harding (1997). "The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation." Horm Res 48 Suppl 1: 11-6.

Hansmann und Hackeloer: Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe und Gynäkologie (1984,1976)

Harding, J., L. Liu, et al. (1992). "Intrauterine feeding of the growth retarded fetus: can we help?" Early Hum Dev 29(1-3): 193-7.

Harding, J. E., M. K. Bauer, et al. (1997). "Antenatal therapy for intrauterine growth retardation." Acta Paediatr Suppl 423: 196-200; discussion 201.

Harding, J. E., P. C. Evans, et al. (1997). "Maternal growth hormone treatment increases placental diffusion capacity but not fetal or placental growth in sheep." Endocrinology 138(12): 5352-8.

Hay, W. W., Jr. (1995). "Metabolic interrelationships of placenta and fetus." Placenta 16(1): 19-30.

Henriksen, T., B. Lande, et al. (1998). "[Intrauterine nutrition]." Tidsskr Nor Laegeforen 118(20): 3162-5.

Hernandez-Valencia, M., A. Zarate, et al. (2001). "Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor beta expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy." Diabetes Obes Metab 3(6): 457-62.

Illsley, N. P. (2000). "Glucose transporters in the human placenta." Placenta 21(1): 14-22.

Janssen J., Laatz W.(Hg.): Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows, 3. Auflage. Springer Berlin-Heidelberg-New York etc. 1999

Jansson, T., M. Wennergren, et al. (1993). "Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation." J Clin Endocrinol Metab 77(6): 1554-62.

Karsdorp, V. H., J. M. van Vugt, et al. (1994). "Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery." Lancet 344(8938): 1664-8.

Kollegium Biomathematik NW (Hg.): Biomathematik für Mediziner. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1975

Lacroix, M. C., J. Guibourdenche, et al. (2002). "Human placental growth hormone--a review." Placenta 23 Suppl A: S87-94.

Leitich, H., C. Egarter, et al. (1997). "A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation." Br J Obstet Gynaecol 104(4): 450-9.

Lunell, N. O. and L. Nylund (1992). "Uteroplacental blood flow." Clin Obstet Gynecol 35(1): 108-18.

Malek, A., R. Sager, et al. (1996). "Glucose consumption and lactate production of human placental tissue under different conditions of in vitro incubation." J Soc Gynecol Investig 3(3): 113-20.

Marsal, K. (2002). "Intrauterine growth restriction." Curr Opin Obstet Gynecol 14(2): 127-35.

McCowan, L. M., J. Harding, et al. (1999). "Administration of low-dose aspirin to mothers with small for gestational age fetuses and abnormal umbilical Doppler studies to increase birthweight: a randomised double-blind controlled trial." Br J Obstet Gynaecol 106(7): 647-51.

McIntyre, H. D., R. Serek, et al. (2000). "Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth." J Clin Endocrinol Metab 85(3): 1143-50.

Moll, W. (1985). "Physiological aspects of placental ontogeny and phylogeny." Placenta 6(2): 141-54.

Moll, W. (1992). "[Blood flow velocity and Doppler shift in fetal and maternal blood vessels. Physiologic principles]." Gynakologe 25(5): 278-83.

Newnham, J. P., M. Godfrey, et al. (1995). "Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial." Aust N Z J Obstet Gynaecol 35(4): 370-4.

Oliver, M. H., F. H. Bloomfield, et al. (1999). "The maternal, fetal and postnatal somatotrophic axes in intrauterine growth retardation." Biochem Soc Trans 27(2): 69-73.

- Ott, W. J. (1997). "Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction." Clin Obstet Gynecol 40(4): 787-95.
- Pardi, G., A. M. Marconi, et al. (2002). "Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review." Placenta 23 Suppl A: S136-41.
- Parra, M. C., C. Lees, et al. (2001). "Vasoactive mediator release by fetal endothelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 184(3): 497-502.
- Pfleiderer: Gynäkologie und Geburtshilfe (2000)
- Pollack, R. N., H. Yaffe, et al. (1997). "Therapy for intrauterine growth restriction: current options and future directions." Clin Obstet Gynecol 40(4): 824-42.
- Pribylova, H. and V. Sabata (1989). "[Follow-up of the development of children up to the age of 8-12 years after prenatal glucose infusion]." Cesk Gynecol 54(5): 321-6.
- Rath, W. (1997). "[Treatment of hypertensive diseases in pregnancy--general recommendations and long-term oral therapy]." Z Geburtshilfe Neonatol 201(6): 240-6.
- Rey, E. (1992). "Effects of methyldopa on umbilical and placental artery blood flow velocity waveforms." Obstet Gynecol 80(5): 783-7.
- Ruckhaberle, K. E., U. Retzke, et al. (1991). "[Problems in the therapy of intrauterine fetal growth retardation]." Zentralbl Gynakol 113(8): 455-66.
- Ruckhaberle, K. E., V. Sabata, et al. (1981). "Characteristics of the trophoblast in placental resorption villi after antepartum glucose infusions: possibilities for the therapy of chronic placental insufficiency." J Perinat Med 9(5): 211-8.
- Ruland: Doppler-sonographische Diagnostik (1994)
- Sabata, V. (1984). "[Therapy of intrauterine malnutrition]." Gynakologe 17(4): 236-42.
- Sachs L. (Hg.): Angewandte Statistik, 7. Auflage. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1992
- Salle, B. and A. Ruitton-Uglienco (1976). "Glucose disappearance rate, insulin response and growth hormone response in the small for gestational age and premature infant of very low birth weight." Biol Neonate 29(1-2): 1-17.
- Schlegel, L. and R. Weissbach (1976). "[Glucose infusions in suspected chronic placental insufficiency caused by gestosis]." Zentralbl Gynakol 98(18): 1111-6.
- Sohn Voigt, Vetter: Kursbuch Dopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe (1999)
- Schrock, R. (1987). "[Therapy of the placental insufficiency syndrome]." Gynakol Rundsch 27 Suppl 2: 121-6.

Stallmach, T., G. Hebisch, et al. (2001). "Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality." Obstet Gynecol 97(4): 505-9.

Stevens, D., G. Alexander, et al. (1990). "Effect of prolonged glucose infusion into fetal sheep on body growth, fat deposition and gestation length." J Dev Physiol 13(5): 277-81.

Stubbe, P. and H. Wolf (1970). "[Glucose loading and arginine infusions in newborn infants. Effect on growth hormone, blood sugar, fatty acids and glycerin]." Klin Wochenschr 48(15): 918-23.

Szalay, S., K. Hecher, et al. (1992). "[What is the contribution of Doppler sonography of the umbilical artery in diagnosis of intrauterine growth retardation?]." Ultraschall Med 13(1): 15-7.

Teasdale, F. (1980). "Gestational changes in the functional structure of the human placenta in relation to fetal growth: a morphometric study." Am J Obstet Gynecol 137(5): 560-8.

Thompson, R. S. and B. J. Trudinger (1990). "Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model." Ultrasound Med Biol 16(5): 449-58.

Trudinger, B. J., C. M. Cook, et al. (1987). "Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomised controlled trial." Lancet 1(8526): 188-90.

Trudinger, B. J., C. M. Cook, et al. (1991). "Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome." Br J Obstet Gynaecol 98(4): 378-84.

Trudinger, B. J., W. B. Giles, et al. (1985). "Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations." Am J Obstet Gynecol 152(2): 155-63.

Van Assche, F. A. and F. A. De Prins (1983). "Maternal hypoglycemia and intrauterine growth retardation." Am J Obstet Gynecol 146(3): 349-50.

Vetter: Dopplersonographie in der Schwangerschaft (1991)

Viehweg, B., K. E. Ruckhaberle, et al. (1987). "[Therapy of suspected intrauterine fetal retardation]." Zentralbl Gynakol 109(13): 818-29.

Wallace, E. M. and L. S. Baker (1999). "Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance." Lancet 353(9162): 1404-7.

Wolf, H., P. Stubbe, et al. (1970). "The influence of maternal glucose infusions on fetal growth hormone levels." Pediatrics 45(1): 36-42.

Wulf, K. H. (1981). "[The placental insufficiency syndrome (a clinical concept) (author's transl)]." Z Geburtshilfe Perinatol 185(1): 2-11.

Zhou, J., Y. Shi, et al. (1999). "[The effect of insulin-like growth factor I and insulin on intrauterine fetal growth retardation]." Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 34(4): 222-4.

Zhou, J., Y. Shi, et al. (2001). "Influence of growth hormone-insulin-like growth factor I axis on normal pregnancy." Chin Med J (Engl) 114(9): 988-90.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. H. P.G. Schneider für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Die Arbeit wurde angeregt und betreut von Herrn Prof. Dr. med. Louwen. Ich danke ihm für sein Interesse und seine Verbesserungsvorschläge.

Herrn Dr. Ladas danke ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die zahlreichen Ratschläge, die meine Arbeit wesentlich erleichterten.

Des weiteren möchte ich mich herzlichst bei Herrn Dr. Grigorios Tsilimis, Frau Dr. Susanne Voß und meinen engsten Freunden bedanken, die mir stets mit Korrekturvorschlägen und Interesse zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern ohne deren Unterstützung weder Studium noch diese Arbeit möglich gewesen wären.

