

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel-

**Pränatale Diagnostik bei intrauteriner Wachstumsrestriktion
mittels Tissue Doppler Imaging Echokardiographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Braun, Miriam Corinna

aus Berlin

2014

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Walter Klockenbusch

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel -
Referent: Prof. Dr. med. Walter Klockenbusch
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

ZUSAMMENFASSUNG

Pränatale Diagnostik bei intrauteriner Wachstumsrestriktion mittels Tissue Doppler Imaging Echokardiographie

Braun, Miriam Corinna

Ziele: Über myokardiale Veränderungen bei intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR, intrauterine growth restriction) ist bislang wenig bekannt. Tissue Doppler Imaging (TDI) ermöglicht eine direkte quantitative Analyse der Myokardfunktion. Zur Anwendung des TDI bei Feten mit IUGR existieren bislang wenige Studien mit geringen Fallzahlen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede der TDI-Parameter zwischen IUGR-Feten und gesunden Feten darzustellen und die Ergebnisse auf ihre klinische und pathophysiologische Bedeutung zu analysieren.

Methoden: Bei 41 IUGR-Feten (Schätzwert unterhalb der 5. Perzentile) und 69 gesunden Feten wurden kardiale Colour-TDI-Messungen im transversalen Vierkammerblick durchgeführt. Dabei wurden maximale systolische Velocity (Vmax), Peak Strain, interventrikuläre Dyssynchronizität und Myocardial Performance Index (MPI') erhoben. Zusätzlich wurden Blutflussdoppler-Parameter und das fetale Outcome erfasst.

Ergebnisse: Bei den IUGR-Feten fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Vmax und ein höherer MPI' in beiden Ventrikeln, ein niedrigerer Peak Strain im linken Ventrikel sowie eine stark erhöhte interventrikuläre Dyssynchronizität. Niedrige Werte von Vmax im linken Ventrikel korrelierten mit erhöhten Werten des PI AU und waren ein Prädiktor für Frühgeburt, Totgeburt und eine erhöhte Sectiorate.

Konklusion: Bei IUGR liegen Einschränkungen der Myokardfunktion vor, die mittels TDI quantifiziert und bereits in frühen IUGR-Stadien sensitiv nachgewiesen werden können. MPI' und Dyssynchronizität erscheinen dabei besonders geeignet als Frühmarker, Vmax im linken Ventrikel als Verlaufparameter. Die TDI-Echokardiographie könnte somit in Zukunft zur frühen Erkennung und Überwachung von IUGR-Feten von Nutzen sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2014

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Pränatale Diagnostik bei intrauteriner Wachstumsrestriktion
mittels Tissue Doppler Imaging Echokardiographie

in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von:

Prof. Dr. med. Walter Klockenbusch (Doktorvater)

und

Dr. med. Ralf Schmitz (Betreuer)

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Die Promotionsordnung ist mir bekannt.

Bremen, den 01.07.2014

Miriam Corinna Braun

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Übersicht	1
1.2. Fragestellung	2
2. Wissenschaftlicher Hintergrund	3
2.1. Intrauterine Wachstumsrestriktion	3
2.1.1. Definition	3
2.1.2. Ätiologie	3
2.1.3. Pathophysiologie.....	4
2.1.3.1. Biophysikalische Anpassungsmechanismen	5
2.1.3.2. Kardiovaskuläre Anpassungsmechanismen	5
2.1.4. Screening und Diagnostik	6
2.1.4.1. Ultraschallbiometrie	7
2.1.4.2. Blutflussdopplersonographie	7
2.1.4.3. CTG	9
2.1.4.4. Biophysikalisches Profil.....	9
2.1.4.5. Invasive diagnostische Verfahren.....	10
2.1.5. Management.....	10
2.1.5.1. Therapie	10
2.1.5.2. Überwachung.....	11
2.1.5.3. Entbindungszeitpunkt	12
2.1.5.4. Geburtsmodus.....	14
2.2. Tissue Doppler Imaging	14
2.2.1. Technik	14
2.2.2. TDI-Modi.....	16
2.2.2.1. Displacement	17
2.2.2.2. Velocity	17
2.2.2.3. Strain.....	17
2.2.2.4. Zusammenhang der TDI-Modi.....	17
2.2.3. TDI beim Erwachsenen.....	18
2.2.3.1. TDI in der Erwachsenen echokardiographie	18
2.2.3.2. TDI in anderen medizinischen Bereichen	19
2.3. Das fetale Myokard	19
2.3.1. Besonderheiten im Vergleich zum adulten Herzen	19
2.3.2. Entwicklung im Schwangerschaftsverlauf.....	20
2.3.3. Kardiale Dysfunktion bei intrauteriner Wachstumsrestriktion	21
2.4. Kardiale Funktionsdiagnostik beim Fetus	23
2.4.1. Besonderheiten der Diagnostik am fetalen Herzen.....	23
2.4.2. Blutflussechokardiographie	24
2.4.2.1. Volumina	24
2.4.2.2. Zeitintervalle.....	24
2.4.2.3. Geschwindigkeitsprofile des Blutflusses.....	25
2.4.2.4. Zusammengesetzte Größen	25
2.4.3. M-Mode	26
2.4.4. Fetales EKG	27
2.4.5. MRT	27
2.4.6. TDI am fetalen Herzen.....	27
2.4.6.1. Kurvenverläufe der TDI-Modi	27
2.4.6.2. Abgeleitete Größen.....	30
2.4.6.3. Kardiales TDI bei gesunden Feten	30
2.4.6.4. Kardiales TDI bei kranken Feten	32
2.4.6.5. Kardiales TDI bei Feten mit IUGR	33

2.4.6.6. Sonographische Schnittebenen	35
2.5. Zusammenfassung des wissenschaftlichen Hintergrunds	36
3. Methoden	37
3.1. Studiendesign	37
3.2. Studienkollektiv	37
3.2.1. Auswahl des Studienkollektivs	37
3.2.2. Einschlusskriterien	38
3.2.3. Ausschlusskriterien	39
3.3. Datenerhebung und Durchführung des TDI	39
3.3.1. Voraussetzungen	39
3.3.2. Durchführung des TDI	39
3.4. Offline-Datenanalyse	40
3.5. Untersuchungsparameter	41
3.5.1. TDI-Parameter	41
3.5.1.1. Maximale systolische Velocity (Vmax)	41
3.5.1.2. Peak Strain	42
3.5.1.3. Dyssynchronizität	44
3.5.1.4. MPI'	44
3.5.2. Weitere erhobene Größen	45
3.5.2.1. Blutflussdoppler-Parameter	45
3.5.2.2. Outcome	46
3.6. Statistische Auswertung	47
3.7. Ethische Aspekte	48
4. Ergebnisse	50
4.1. Ergebnisbeschreibung und Gruppenvergleich	50
4.1.1. Eigenschaften des Studienkollektivs	50
4.1.1.1. Gestationsalter	50
4.1.1.2. Tage vor Partus	50
4.1.1.3. Frame Rate	50
4.1.2. TDI-Parameter	50
4.1.2.1. Vmax	50
4.1.2.2. Peak Strain	53
4.1.2.3. Dyssynchronizität	56
4.1.2.4. MPI'	58
4.1.3. Blutflussdoppler-Parameter	62
4.1.3.1. PI AU	62
4.1.3.2. PI DV	63
4.1.3.3. ACM	64
4.1.4. Outcome	64
4.1.4.1. Gestationsalter bei Partus	64
4.1.4.2. Geburtsmodus	64
4.2. Korrelationsanalysen	65
4.2.1. Korrelation der TDI-Parameter mit Eigenschaften der Studienpopulation	65
4.2.1.1. Gestationsalter	65
4.2.1.2. Tage vor Partus	66
4.2.2. Korrelation der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern	67
4.2.2.1. PI AU	68
4.2.2.2. PI DV	70
4.2.2.3. ACM	70
4.2.3. Korrelation der TDI-Parameter mit Outcomegrößen	71
4.2.3.1. Gestationsalter bei Partus	71
4.2.3.2. Geburtsmodus	71
4.3. Regressionsanalysen	73
4.3.1. Aussagekraft der TDI-Parameter zur Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe	73
4.3.2. TDI-Parameter als Prädiktoren für das fetale Outcome	74
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	75

5. Diskussion	77
5.1. Diskussion der Methoden	77
5.1.1. Studiendesign und Studienkollektiv	77
5.1.1.1. Auswahl der Fallgruppe	77
5.1.1.2. Weitere Differenzierung der Fallgruppe	78
5.1.1.3. Mehrfachmessungen	78
5.1.1.4. Monozentrische Studie	78
5.1.1.5. Kontrollgruppe	79
5.1.2. Durchführung der Messungen.....	79
5.1.2.1. TDI-Technik	80
5.1.2.2. Sonographische Schnittebene	80
5.1.2.3. Positionierung der ROIs	81
5.1.2.4. Zeitliche Auflösung	82
5.1.2.5. Insonationswinkel	82
5.1.2.6. Bewegungsartefakte	83
5.1.2.7. Messbarkeit und Auswahl der Parameter	83
5.1.3. Statistik	84
5.1.4. Mögliche Störfaktoren	85
5.1.4.1. Gestationsalter	85
5.1.4.2. Fetales Gewicht	86
5.1.4.3. Herzfrequenz	86
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	88
5.2.1. Unterschiede der TDI-Parameter zwischen Fall- und Kontrollgruppe	89
5.2.1.1. Vmax	89
5.2.1.2. Peak Strain	90
5.2.1.3. Dyssynchronizität	92
5.2.1.4. MPI'	94
5.2.2. Korrelation der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern	96
5.2.3. TDI-Parameter und fetales Outcome	97
5.2.3.1. Frühgeburt	97
5.2.3.2. Geburtsmodus.....	98
5.2.4. TDI als diagnostisches Mittel zur Beurteilung der kardialen Beeinträchtigung von IUGR-Feten.....	99
5.2.4.1. Eignung der einzelnen Parameter	99
5.2.4.2. Zeitlicher Verlauf	100
5.2.4.3. Pathophysiologie	102
5.3. Konklusion	104
5.4. Ausblick.....	105
Literaturverzeichnis	108
Abkürzungen	119
Lebenslauf.....	121
Danksagung	122

1. Einleitung

1.1. Übersicht

In den letzten 25 Jahren hat sich die fetale Echokardiographie als wichtiges diagnostisches Mittel in der Pränatalmedizin etabliert. Technische Fortschritte ermöglichen eine immer detailliertere Analyse der fetalen Herzfunktion. Heute werden B-Mode- und Farbdopplersonographie routinemäßig verwendet, um strukturelle Herzvitien pränatal zu diagnostizieren. Über strukturelle Anomalien hinaus rückt die Analyse der fetalen Myokardfunktion immer mehr in den Fokus der Forschung. Bei normalem Schwangerschaftsverlauf erfolgt die Beurteilung der fetalen Herzfunktion derzeit lediglich indirekt durch Kardiotokographie (CTG) und Dopplersonographie prä- und postkardialer Blutgefäße. Ergänzt wird diese Diagnostik bei spezifischen Fragestellungen durch die Blutflussechokardiographie. Intrapartal kann ein fetales EKG mit ST-Strecken-Analyse abgeleitet werden.

Tissue Doppler Imaging (TDI) ist eine neue Ultraschalltechnik, die in der Erwachsenen echokardiographie bereits seit einigen Jahren in der klinischen Praxis verwendet wird. Die Technik erlaubt im Gegensatz zu allen anderen bislang bekannten Methoden eine direkte Visualisierung und Quantifizierung der myokardialen Bewegungs- und Verformungseigenschaften. Sie macht eine parametrische, regionale und objektive Analyse der fetalen Myokardfunktion in jedem beliebigen Segment des fetalen Myokards möglich. Hieraus ergeben sich innovative Möglichkeiten für die Erforschung der funktionellen Besonderheiten des fetalen Myokards sowie für die klinische Diagnostik bei spezifischen Fragestellungen.

Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR, intrauterine growth restriction) ist ein pathologischer Zustand des Fetus, der unterschiedliche Ursachen haben kann und mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einhergeht. Sie führt neben multiplen Veränderungen an Organfunktionen und Metabolismus des Fetus zu veränderten Kreislaufverhältnissen und einer eingeschränkten Herzfunktion. Ein frühes Erkennen einer drohenden kardialen Dekompensation kann dabei lebensrettend für den kompromittierten Fetus sein. Genaue pathophysiologische Kenntnisse der fetalen Herzfunktion bei IUGR fehlen jedoch bislang und die diagnostischen Möglichkeiten sind beschränkt. TDI ist eine

vielversprechende Methode, die bei IUGR in Zukunft von Nutzen sein könnte und daher weiterer Erforschung bedarf.

1.2. Fragestellung

Für die hier vorgestellte Arbeit wurden Colour-TDI-Messungen im transversalen Vierkammerblick bei IUGR-Feten und einer Kontrollgruppe gesunder Feten durchgeführt. Ziel der Arbeit ist es, mögliche Unterschiede in den einzelnen TDI-Parametern zwischen IUGR-Feten und gesunden Feten darzustellen und die Ergebnisse auf ihre klinische und pathophysiologische Bedeutung zu analysieren. Bisher existieren nur wenige Studien zur Anwendung von TDI bei IUGR, welche alle eine deutlich geringere Fallzahl aufweisen (1-4). Die vorliegende Arbeit verwendet erstmals den transversalen Vierkammerblick sowie die Parameter Strain und Dyssynchronizität für TDI-Messungen bei IUGR-Feten.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

Hauptfrage:

1. Unterscheiden sich die Werte der einzelnen TDI-Parameter zwischen der Gruppe wachstumsverzögerter Feten und der Kontrollgruppe gesunder Feten?

Weitere Fragen:

2. Gibt es eine Korrelation der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern?
3. Wie gestaltet sich bei IUGR der Zusammenhang der TDI-Parameter mit dem Outcome des Fetus?
4. Welche der untersuchten TDI-Parameter erscheinen am besten geeignet um in der klinischen Anwendung Aussagen über den Grad der kardialen Beeinträchtigung eines Feten durch IUGR zu treffen?

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1. Intrauterine Wachstumsrestriktion

2.1.1. Definition

Das fetale Wachstum hängt vom genetisch determinierten Wachstumspotential ab und wird im Weiteren von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Feten mit einem Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile ihres Gestationsalters bezeichnet man als „small for gestational age“ (SGA). Als intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR, intrauterine growth restriction) wird ein *pathologisches* Zurückbleiben hinter dem individuellen Wachstumspotential bezeichnet. Bei Feten mit IUGR findet sich eine erhöhte fetale und peripartale Morbidität und Mortalität. 70% der SGA-Feten sind jedoch gesund und lediglich konstitutionell klein aufgrund von Faktoren wie Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit (5). Ebenso können Feten mit einem Schätzwert oberhalb der 10. Perzentile pathologisch hinter ihrem individuellen Wachstumspotential zurückbleiben und somit als IUGR einzustufen sein.

Diagnostisch können pathologisch wachsende IUGR-Feten mittels individuell angepasster Wachstumskurven, Wachstumsverlauf und -proportionen sowie Blutflussdopplersonographie identifiziert werden (s. 2.1.4.). Die Abgrenzung zwischen IUGR- und reinen SGA-Feten ist nicht in jedem Fall eindeutig. Auch die Definition der beiden Entitäten als Kollektive in wissenschaftlichen Studien ist uneinheitlich. Die für das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit verwendeten Definitionen werden in 3.2.1. erläutert.

Die Prävalenz der IUGR beträgt je nach Definition und Kollektiv 3-10% aller Schwangerschaften. Sie ist der wichtigste ätiologische Faktor für Totgeburten (6), führt zu einer zehnfachen Erhöhung der perinatalen Mortalität und kann neurologischen Schäden zur Folge haben (7-9). Auch in der Langzeitentwicklung ist die IUGR mit einer erhöhten Morbidität assoziiert (10-12). Evidenzbasierte Diagnostik und Management der IUGR sind von großer Bedeutung für das fetale Outcome.

2.1.2. Ätiologie

Fetale, plazentare und maternale Faktoren können die Entwicklung von Plazenta und Fetus beeinträchtigen und so zu IUGR führen (13).

Zu den **fetalen Faktoren** zählen genetische Anomalien, fetale Stoffwechselerkrankungen und Mehrlingsschwangerschaften.

Die klinisch bedeutendste Ursache der IUGR ist die **Plazentainsuffizienz**. Sie kann durch Plazentationsstörungen, Erkrankungen der uteroplazentaren Gefäße, Chromosomenmosaikie und Plazentaanomalien wie eine singuläre Umbilikalarterie, Insertio velamentosa oder Placenta praevia entstehen. Gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus ist eine Unter- bzw. Fehlentwicklung oder eine Vasokonstriktion der plazentaren Gefäße (14), was zu einem erhöhten plazentaren Widerstand und zu einer verminderten Plazentaperfusion führt.

Bei den **maternalen Erkrankungen** sind in erster Linie solche zu nennen, die von mütterlicher Seite aus den uteroplazentaren Blutfluss beeinflussen, wie arterieller Hypertonus, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus oder Systemischer Lupus erythematoses. Eine besondere Rolle spielt die Präeklampsie, bei der eine gestörte Trophoblasteninvasion, eine fehlende Dilatation der Spiralarterien und eine Minderperfusion des Uterus auftreten. Die IUGR kann den spezifischen klinischen Zeichen der Präeklampsie vorausgehen. Des Weiteren kann eine zu geringe Konzentration an Sauerstoff oder Nährstoffen im mütterlichen Blut eine IUGR verursachen z.B. bei schwerer maternaler Anämie, Unter- bzw. Mangelernährung, Lungenerkrankungen und zyanotischen Herzvitien. Auch äußere Noxen können für die Entstehung einer IUGR ursächlich sein: Infektionen wie Röteln, Toxoplasmose, Zytomegalie, Malaria, Syphilis und Herpes Zoster sowie aus dem mütterlichen Blut durch die Plazentaschranke gelangende Toxine wie Nikotin, Alkohol, Drogen oder verschiedene Medikamente; außerdem Strahlenexposition.

2.1.3. Pathophysiologie

Fetale Wachstumsstörungen können in zwei Formen eingeteilt werden: **Symmetrische Wachstumsstörungen** liegen bei etwa 25% der fetalen Wachstumsstörungen vor. Sie betreffen in gleichem Maß Körpergewicht und Körperlänge sowie alle Organe und finden sich in der Regel bei früh einsetzenden oder genetisch bedingten Wachstumsstörungen sowie bei toxischem und viralem Einfluss (15). **Asymmetrische Wachstumsstörungen** hingegen machen etwa 75% der fetalen Wachstumsstörungen aus. Sie betreffen stärker das Gewicht und weniger das Längenwachstum. Der Abdomenumfang weicht stärker von der Norm ab als der Kopfdurchmesser. Sie manifestieren sich meist erst im dritten Trimenon, wenn der Sauerstoff- und Nährstoffbedarf des Fetus steigt und dieser Mehrbedarf durch eine eingeschränkte Plazentafunktion nicht gedeckt werden kann (16).

Der fetale Organismus reagiert auf einen Sauerstoffmangel oder eine reduzierte Nährstoffzufuhr mit verschiedenen Mechanismen, die der Einsparung bzw. Umverteilung von Energieressourcen dienen und bis zu einem gewissen Grad eine Kompensation der Mangelsituation ermöglichen:

2.1.3.1. Biophysikalische Anpassungsmechanismen

Eine Wachstumsverzögerung wird grundsätzlich dann manifest, wenn die fetale Nährstoffversorgung so stark eingeschränkt ist, dass der Fetus beginnt, in der Leber gespeichertes Glykogen abzubauen (13). In der frühen Phase der Minderversorgung zeigt der Fetus lediglich eine leichte Reifeverzögerung. Kommt es bei weiterer Verschlechterung der Versorgungslage zu einer fortschreitenden Hypoxie und Azidose, können bereits etablierte Verhaltensweisen in einer meist einheitlichen Reihenfolge wieder verloren gehen: Zunächst verliert der Fetus die Variabilität der Herzfrequenz, dann die Atembewegungen und darauf Körperbewegungen und Muskeltonus. Im späten Stadium können spontane Dezelerationen der Herzfrequenz zu finden sein (17,18).

Darüber hinaus kommt es zu einer Reihe metabolischer und hämatologischer Veränderungen wie z.B. einer verminderten Synthese von IGF-I und Insulin, einer vermehrten Glykogenolyse mit Größenabnahme der Leber, einer Hochregulation der adrenokortikalen Achse und einer hypoxiestimulierten extramedullären Hämatopoese mit Anstieg des Hämatokrits und Erhöhung der Blutviskosität (19,20).

Der fetale Mechanismus kann über lange Zeit eine Mangelversorgung kompensieren, ohne dass es zu schweren Organschäden kommt. Häufig führt erst der Anstieg des Sauerstoff- und Nährstoffbedarfs im dritten Trimenon zu einer Dekompensation der Versorgungslage. Generell sind zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft einsetzende Wachstumsstörungen im weiteren Verlauf häufig gravierender und weisen eine deutlich schwerere perinatale Pathologie auf als spät einsetzende Wachstumsstörungen (21).

2.1.3.2. Kardiovaskuläre Anpassungsmechanismen

Im Rahmen einer Plazentainsuffizienz verändert der erhöhte Plazentawiderstand in Kombination mit einer Einschränkung des placentaren Gasaustauschs die fetalen Kreislaufverhältnisse. Am Anfang steht eine Umverteilung des kardialen Auswurfvolumens hin zum linken Ventrikel. Des Weiteren wird ein immer größerer Anteil des umbilikalvenösen Blutes an der Leber vorbei direkt zum rechten Herzen geleitet. Der Widerstand in den Cerebralarterien sinkt, während periphere Gefäße kontrahieren. Dies führt zusammengenommen zu einer präferentiellen Umverteilung des nährstoffreichen umbilikalvenösen Blutes hin zu Myokard und Gehirn und weg von der Peripherie und

anderen Organen. Dieses Phänomen wird als **Brain Sparing** bezeichnet (22). Mehrere Studien haben gezeigt, dass IUGR-Feten mit Brain Sparing vermehrt neurologische Störungen im Kindesalter aufweisen (7,9).

Durch eine verminderte Nierendurchblutung kann ein Oligohydramnion entstehen (23).

Ein enddiastolischer Flussverlust bis zur Flussumkehr im arteriellen System und eine verschlechterte Herzfunktion sind Zeichen einer Progression der kritischen Versorgungslage. Hämodynamisch relevante Einschränkungen der Herzfunktion zeigen sich insbesondere im Blutflussprofil des venösen Systems, welches von kardialer Kontraktilität, Dehnbarkeit und Nachlast beeinflusst wird: Ein enddiastolischer Flussverlust oder eine Flussumkehr im venösen System sind Zeichen einer abnehmenden Auswurfleistung des Herzens bei erhöhter Nachlast durch den erhöhten plazentaren Widerstand und kündigen die Grenze der Kompensationsmechanismen und ein Herzversagen an (13,24,25). In extremen Fällen können sich erhöhte atriale Druckwellen in Form eines pulsatilen Flusses bis zur V. umbilicalis nachweisen lassen (17,18).

In aktuellen Publikationen wird zwischen zwei Arten der IUGR unterschieden, die sich im pathophysiologischen Verlauf unterscheiden: Feten mit **early-onset IUGR** (Beginn vor 34 SSW) zeigen in der Regel die beschriebene typische Abfolge progressiver biophysikalischer und kardiovaskulärer Veränderungen. **Late-onset IUGR** (Beginn nach 34 SSW) hingegen äußert sich häufig nur in subtilen Veränderungen, wobei eine Widerstandsabnahme in den Cerebralarterien im Vordergrund steht (26-28).

2.1.4. Screening und Diagnostik

Das Screeningverfahren der Wahl zur Erkennung von Feten unterhalb der 10. Gewichtssperzentile ist die Gewichtsschätzung mittels Ultraschallbiometrie.

Nach Erkennung eines SGA-Fetus geht es in der sich anschließenden spezifischen Diagnostik um die Ursachenabklärung und um die Differenzierung zwischen einem konstitutionell kleinen, aber gesunden Fetus und einer pathologischen und ggf. interventionsbedürftigen IUGR. Die hierfür etablierte diagnostische Methode ist die Dopplersonographie maternaler und fetaler Gefäße. Bei der Ursachenabklärung muss nach prädisponierenden Faktoren in der Anamnese und maternalen Erkrankungen gefahndet und sonographisch nach Fehlbildungen gesucht werden. In ausgewählten Fällen können mittels invasiver Verfahren fetale Infekte und Chromosomenanomalien diagnostiziert werden.

2.1.4.1. Ultraschallbiometrie

Die Ultraschallbiometrie wird in Deutschland im Rahmen der drei Standard-Ultraschallscreenings in der Schwangerenvorsorge vorgenommen. Grundvoraussetzung ist die genaue Bestimmung des Gestationsalters anhand anamnestischer Angaben und anhand der Scheitel-Steiß-Längen-Messung (SSL) beim 1. Ultraschallscreening (29).

Die standardmäßig verwendeten Gewichtsschätzungen beruhen auf Abdomenumfang (A.U.), biparietalem Durchmesser des Kopfes (BPD) und Femurlänge (FL) (30). Bei der Einordnung des Schätzwichts können angepasste Wachstumskurven, die Variablen wie Geschlecht des Fetus sowie ethnische Zugehörigkeit, Parität, Größe, Gewicht und Alter der Mutter einbeziehen, die Genauigkeit erhöhen.

Neben einem Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile können auch deutliche Abnahmen der Wachstumsrate und ein asymmetrisches Wachstum (s. 2.1.3.) auf ein pathologisch vermindertes Wachstum hinweisen.

Neben den Körpermaßen ist die Beurteilung der Fruchtwassermenge von Bedeutung. Ein Oligohydramnion liegt bei IUGR-Feten häufig, jedoch nicht immer vor und ist unspezifisch. Wird aber ein Oligohydramnion festgestellt und sind andere Ursachen wie Fehlbildungen oder eine Membranruptur ausgeschlossen, so ist eine IUGR sehr wahrscheinlich (31). Die Messung des Amniotic-Fluid-Index (AFI) kann zur Erkennung einer fetalen Gefährdung beitragen. Ein Oligohydramnion ($AFI < 5\text{cm}$) zeigt eine hohe Korrelation mit einer fetalen Hypoxie (23).

2.1.4.2. Blutflussdopplersonographie

Die Blutflussdopplersonographie hat sich bislang als das am besten geeignete Verfahren zur Diagnose und Beurteilung einer Plazentainsuffizienz sowie als Überwachungsinstrument zur Früherkennung einer hypoxischen Gefährdung erwiesen (32).

Laut Mutterschaftsrichtlinien wird in Deutschland die Anwendung der Dopplersonographie als Maßnahme der Schwangerenvorsorge bei einer oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Indikationen empfohlen:

- Verdacht auf IUGR
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/Präeklampsie/Eklampsie
- Zustand nach Mangelgeburt/intrauterinem Fruchttod
- Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie
- Auffälligkeiten im CTG
- Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/fetale Erkrankung
- Mehrlingsschwangerschaft bei diskordantem Wachstum

- Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/Herzkrankungen (33).

Folgende Gefäße sind die wichtigsten für dopplersonographische Messungen:

- Aa. uterinae
- Aa. umbilicales (AU)
- fetale Aorta
- Aa. cerebri mediae (ACM)
- V. umbilicalis
- Ductus venosus (DV).

Die in den Mutterschaftsrichtlinien aufgeführten Indikationen veranlassen zunächst zur Untersuchung der Aa. uterinae und der AU. Bei pathologischem Blutflussmuster in der AU ist die zusätzliche Dopplersonographie in der ACM indiziert. Zusätzlich können bei pathologischen Befunden im arteriellen System die fetalen Venen (meist DV und V. umbilicalis) zur weiterführenden Diagnostik herangezogen werden (25,34).

Gebräuchliche Indizes zur Beschreibung des Blutflusses sind:

- Resistance Index (RI) als

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

Hierbei ist A das systolische Maximum und B das enddiastolische Maximum der Blutflussgeschwindigkeit.

- Pulsatility Index (PI) als

$$PI = (A-B)/V_m.$$

Hierbei ist V_m die mittlere Blutflussgeschwindigkeit.

Als suspekt gilt ein PI in den maternalen oder fetalen Gefäßen > 90. (95.) Perzentile bezogen auf alle Schwangeren desselben Gestationsalters. Lediglich in den fetalen Zerebralgefäßen gilt aufgrund der Umverteilungsmechanismen im fetalen Kreislauf ein PI < 10. (5.) Perzentile als suspekt.

Folgende Veränderungen der Blutflussmuster treten bei IUGR auf:

- Eine über 24 SSW hinaus persistierende frühdiastolische Inzisur (Notch) in den Aa. uterinae weist auf eine mangelhafte Trophoblasteninvasion infolge einer insuffizienten Spiralarterienerweiterung mit einer uterinen Minderperfusion hin (21).
- Ein erhöhter PI der AU bis hin zum enddiastolischen Flussverlust (Zero Flow) bzw. Flussumkehr (Reverse Flow) als Folge eines erhöhten plazentaren Widerstands (AREDF, absent or reversed end diastolic flow).
- Eine Umverteilung des sauerstoffreichen Blutes zugunsten von Gehirn und Myokard (Brain Sparing). Diese wird deutlich durch einen PI der AU oder der Aorta fetalis >

90. Perzentile zusammen mit einem PI der ACM < 10. Perzentile. Das Verhältnis beider Werte beschreibt die Cerebroplacental Ratio (CPR), definiert als

$$CPR = PI_{ACM} / PI_{AU}.$$

Bei late-onset IUGR ist sind eine erniedrigte CPR bzw. ein erniedrigter PI der ACM häufig die ersten messbaren Veränderungen, bevor es zu einem Anstieg des PI AU kommt (27).

- Ein enddiastolischer Flussverlust oder eine Flussumkehr (AREDF) im DV sowie pulsatile Veränderungen in fetaler V. cava und V. umbilicalis sind Zeichen einer zunehmenden Einschränkung der kardialen Pumpleistung und kündigen die Grenze der Kompensationsmechanismen und ein Herzversagen an (24,25).

2.1.4.3. CTG

Das CTG ist dafür geeignet, Hinweise auf eine akut drohende hypoxische Gefährdung des Fetus zu geben. Laut DGGG-Leitlinien wird bei einem Schätzwicht < 10. Perzentile eine regelmäßige präpartale CTG-Aufzeichnung empfohlen. Die Häufigkeit der Registrierung richtet sich nach Gestationsalter und individuellen Risiko. Sie kann von einer einmaligen ambulanten Registrierung über mehrmals täglich bis hin zur Dauerüberwachung reichen. Auch eine Computeranalyse der CTG-Aufzeichnungen mit Messung der Kurzzeitvariation („Oxford-CTG“) ist möglich (35). Zur Einteilung der CTG-Befunde dient der FIGO-Score (34).

Der Vorwarneffekt des CTG für eine fetale Dekompensation ist mit 1-4 Tagen kurz. Daher ist bei Registrierintervallen von mehr als vier Tagen bei chronisch gefährdeten Schwangerschaften das CTG allein nicht ausreichend, sondern es müssen zusätzliche Überwachungsinstrumente mit längerer Vorwarnzeit wie die Blutflussdopplersonographie eingesetzt werden.

Im Ruhe-CTG nicht sichtbare fetale Versorgungseinschränkungen können in einigen Fällen durch einen Oxytocin-Belastungstest erkannt werden. Er kann insbesondere bei der Frage nach der Sicherheit einer Spontanentbindung durchgeführt werden. Treten unter Weheninduktion durch Oxytocin späte Dezelerationen auf, so ist von einer relevanten hypoxischen Gefährdung auszugehen und eine Sectio caesarea zu planen (36,37).

2.1.4.4. Biophysikalisches Profil

Zusätzlich zu den o.g. Verfahren und bietet der Biophysical Profile Score (BPS) eine weitere Möglichkeit zur Überwachung von IUGR-Feten. Er bewertet fetale Bewegungen, Muskeltonus, Atembewegungen, AFI und fetale Reaktivität im Ruhe-CTG (36). Der BPS steht in Beziehung zum Grad der fetalen Azidose (38,39).

2.1.4.5. Invasive diagnostische Verfahren

In ausgewählten Fällen können invasive diagnostische Verfahren Anwendung finden, um gezielte Fragestellungen zu beantworten. Hierzu bedarf es aufgrund der mit diesen Verfahren verbundenen Risiken einer strengen Indikationsstellung.

Mittels **Amniozentese**, **Chorionzottenbiopsie** oder **Cordozentese** kann eine Chromosomenanalyse vorgenommen werden. Über diese Möglichkeit sollte insbesondere bei einer frühen (< 32 SSW) oder schweren (< 3. Perzentile) IUGR sowie bei sonographisch aufgefallenen Fehlbildungen beraten werden (36).

Auch zur Diagnostik von fetalen Infektionen besteht die Möglichkeit der Cordozentese mit anschließender Analyse des umbilikalvenösen Blutes (40). Da bei IUGR-Feten die schon im Normalkollektiv möglichen Komplikationen einer fälschlichen arteriellen Punktion wie Vasospasmen und Bradykardien gehäuft beobachtet wurden (21), ist bei diesem Verfahren insbesondere bei IUGR Nutzen gegen Risiko genau abzuwägen.

2.1.5. Management

Ist die IUGR durch maternale Erkrankungen oder externe Faktoren bedingt, so sind diese nach Möglichkeit zu therapieren oder auszuschalten. Im Fall genetischer Anomalien kann das Outcome präpartal in der Regel nicht beeinflusst werden. Von besonderer Bedeutung für das fetale Outcome ist das klinische Management bei IUGR durch Plazentainsuffizienz, bei der das Risiko einer Verschlechterung des fetalen Zustands mit fortschreitender Azidose bis hin zum intrauterinen Fruchttod besteht. Das Management sollte individualisiert in einem Perinatalzentrum erfolgen.

2.1.5.1. Therapie

Wirksame Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der intrauterinen Versorgungssituation von Feten mit Plazentainsuffizienz fehlen bislang. Zahlreiche Ansätze wie Hyperalimentation, maternale Hämodilution, ASS-Gabe, Heparin-gabe, Bettruhe, maternale Sauerstofftherapie und die Gabe von β -Sympathomimetika oder Calciumkanalblockern wurden getestet. Für sie alle konnte bislang kein Nutzen nachgewiesen werden (41-44).

Relevant für das fetale Outcome ist unabhängig von der Ätiologie die Ausschaltung von Noxen wie Nikotin, Alkohol, Drogen und bestimmten Medikamenten (21).

Bei drohender vorzeitiger Entbindung vor 34+0 SSW ist eine Lungenreifeinduktion indiziert (45).

2.1.5.2. Überwachung

Aufgrund fehlender intrauteriner Therapiemöglichkeiten kommt der angemessenen Überwachung und der darauf gründenden Entscheidung über eine gegebenenfalls notwendige vorzeitige Entbindung die entscheidende Rolle im Management der IUGR zu. Die Wahl der Überwachungsmethoden und die Überwachungsfrequenz richten sich individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung.

Etablierte Maßnahmen der fetomaternalen Überwachung bei IUGR sind:

- Regelmäßige Ultraschallbiometrie und Kontrolle der Fruchtwassermenge
- Regelmäßige Blutflussdopplermessungen (32)
- Regelmäßige CTG-Ableitung
- Regelmäßige Erhebung des BPS.

Grundlegend für die Befundinterpretation ist die Kenntnis darüber, in welcher zeitlichen Reihenfolge die möglichen in den Überwachungsverfahren erkennbaren fetalen Anpassungsmechanismen normalerweise auftreten. Zu diesem Zweck werden die Blutflussdopplerbefunde folgendermaßen eingeteilt:

1. Suspekte Dopplerbefunde	<ul style="list-style-type: none">• Erhöhter Widerstand oder über die 24. SSW hinaus persistierender Notch in der A. uterina• Erhöhter Widerstand in der AU• Erniedrigter Widerstand in der ACM• Erhöhter Widerstand im venösen Blutflussdoppler
2. Pathologische Dopplerbefunde	<ul style="list-style-type: none">• Zero Flow oder Reverse Flow in der AU
3. Pathologische Dopplerbefunde, die auf eine beginnende fetale Dekompensation hinweisen	<ul style="list-style-type: none">• abnormale Flusswellenform im DV• Pulsationen in der V. umbilicalis

Tabelle 1: Einteilung der Blutflussdopplerbefunde in der fetalen Überwachung. Quelle: mod. nach (46).

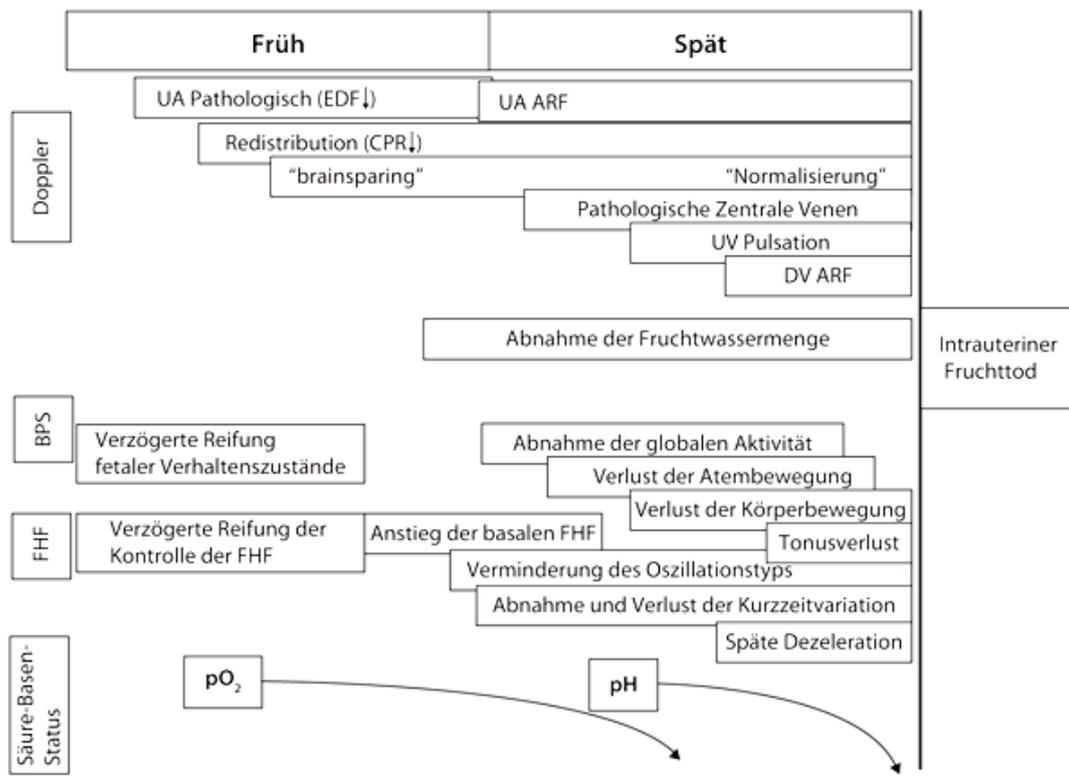


Abb. 1: Früh- und Spätreaktionen des Fetus bei IUGR (FHF fetale Herzfrequenz; UA Umbilikalarterie; EDF enddiastolischer Fluss; ARF = Enddiastolischer Zero Flow oder Reverse Flow; CPR zerebroplazentare Ratio; UV V. umbilicalis). Quelle: (47).

Die Zeitintervalle vom Einsetzen erster kompensatorischer Mechanismen des Fetus bis zur präterminalen Phase der Dekompensation, die eine rasche Schwangerschaftsbeendigung notwendig macht, variieren individuell beträchtlich. Generell hat sich gezeigt, dass das Zeitintervall bis zur Dekompensation umso länger ist, je früher in der Schwangerschaft pathologische Dopplerbefunde auftreten (48). Bei Vorliegen einer Präeklampsie oder einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ist das Intervall bis zur Dekompensation in der Regel verkürzt.

2.1.5.3. Entbindungszeitpunkt

Die Festlegung des Entbindungszeitpunkts erfolgt im Spannungsfeld zwischen der Gefahr der Schädigung des Fetus durch die chronische intrauterine Mangelversorgung und den Problemen der Unreife der Organe bei zu früher Entbindung. Das Spektrum der Schädigungen durch chronische Mangelversorgung reicht von einem lediglich verzögerten Wachstum mit nur geringen Folgen für den fetalen Organismus über eine Schädigung verschiedener Organe bis hin zum intrauterinen oder perinatalen Tod als Folge schwerer Hypoxie. Eine Frühgeburt ist dagegen der wichtigste Risikofaktor für Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode (13,28,49).

Es handelt sich immer um eine Einzelfallentscheidung, die abhängig von Gestationsalter und klinischer Gesamtsituation getroffen werden muss. Mögliche Grundsätze für das Vorgehen zeigt die folgende Tabelle:

Testergebnisse	Interpretation	Überwachung und Terminierung der Geburt
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI und CTG normal • PI AU und ACM normal 	SGA	<ul style="list-style-type: none"> • Biometrie + Doppler 1×/2–4 Wo • Vaginale Entbindung 36+0–40+0 SSW
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI und CTG normal • PI AU ↑ • ACM und venöse Doppler normal 	IUGR, Risiko ↑ für intrapartalen Distress	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler 1×/1–2 Wo • CTG 1×/Wo • Lungenreifung ≤34+0 SSW • Entbindung ab 34+0 SSW • Geburtsmodus abhängig vom CTG
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI und CTG normal • PI AU ↑ + ACM ↓ • Venöse Doppler normal 	IUGR mit Zentralisation, Hypoxämie möglich, Risiko ↑ für intrapartalen Distress	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler 1–2×/Wo • CTG 2×/Wo • Lungenreifung ≤ 34+0 SSW • Entbindung ab 34+0 SSW • Geburtsmodus abhängig vom CTG
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI 5–10, CTG suspekt • AU AREDF + ACM ↓ • Venöse Doppler normal 	IUGR mit Zentralisation, Hypoxämie häufig, kardiale Beeinträchtigung möglich	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Überwachung • Doppler 1×/Tag • CTG 3×/Tag • Lungenreifung ≤ 32+0 SSW • Sectio kurzfristig
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI <5, CTG suspekt – pathologisch • AU AREDF + ACM ↓ • PI DV ↑ ± UV-Pulsationen 	IUGR, Hypoxämie, wahrscheinlich Azidämie, kardiale Belastung	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Überwachung • Doppler 1×/Tag • CTG 3×/Tag • Lungenreifung ≤ 32+0 SSW • Sectio kurzfristig
<ul style="list-style-type: none"> • A.U. und EFW <10. Perzentile • AFI <5, CTG suspekt – pathologisch • AU AREDF + ACM ↓ • DV AREDF + UV-Pulsationen 	IUGR mit kardialer/metabolischer Dekompensation, hohe pMM	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Überwachung • Doppler 1×/Tag • CTG 3×/Tag • Lungenreifung ≤ 32+0 SSW • Sectio kurzfristig

Tabelle 2: Vorschlag zum Management in Abhängigkeit von Schweregrad der IUGR (A.U. = Abdomenumfang, EFW = estimated fetal weight, AU = A. umbilicalis, UV = V. umbilicalis, AREDF = absent or reversed enddiastolic flow, pMM = perinatale Mortalität und Morbidität, ↑ = erhöht, ↓ = vermindert, Wo = Woche). Quelle: mod. nach (47).

Besonders kritisch ist die Entscheidung bei Feten mit early-onset IUGR (vor der 28. SSW). Jeder zusätzliche Tag, um den die Entbindung verzögert werden kann, erhöht in dieser Gruppe die neonatale Überlebenswahrscheinlichkeit exponentiell (50). Hier betonen Turan et al. die Bedeutung eines AREDF im DV als Entscheidungskriterium, welcher mit jedem Tag das Outcome unabhängig vom Gestationsalter negativ beeinflusst und mit einem hohen Risiko für einen intrauterinen Fruchttod assoziiert ist (28).

2.1.5.4. Geburtsmodus

Bei elektiver Entbindung vor **28+0 SSW** wird grundsätzlich eine Sectio caesarea durchgeführt. Zwischen 28+0 und 34+0 SSW muss eine Einzelfallentscheidung je nach fetaler und maternaler Situation in den Überwachungsparametern getroffen werden (s. Tabelle 2). Ab **34+0 SSW** kann bei Fehlen von anderen Sectio-Indikationen vaginal entbunden werden. Ein Oxytocin-Belastungstest kann in einigen Fällen helfen, eine mögliche hypoxische Gefährdung des Fetus unter Wehen abzuschätzen (s. 2.1.4.3.). Die Entbindung muss in einem Perinatalzentrum mit kontinuierlichem Monitoring und sofortiger Interventionsbereitschaft erfolgen.

2.2. Tissue Doppler Imaging

2.2.1. Technik

Tissue Doppler Imaging (TDI) ist eine innovative Ultraschalltechnik, die eine objektive parametrische Bewegungsanalyse von Geweben möglich macht. Die Technik des TDI entspricht im Grundsatz der konventionellen Dopplersonographie zur Bewegungsanalyse von Flüssigkeiten (Blutflussdopplersonographie): Der Dopplereffekt wird genutzt, um durch die Detektion der Frequenzänderung der Ultraschallwelle, die diese bei Reflektion durch sich bewegendes Gewebe erfährt, die Geschwindigkeit der Gewebebewegung zu berechnen. Der wichtigste Unterschied zur Blutflussdopplersonographie ist, dass sich Gewebe mit sehr viel geringeren Geschwindigkeiten bewegt als Blut (Myokard: 0,06-0,24 m/s, Blut: ca. 50 m/s) und gleichzeitig eine sehr viel höhere Dichte besitzt. Dies hat zur Folge, dass die von sich bewegendem Gewebe reflektierten Ultraschallwellen eine deutliche geringere Frequenzänderung bei deutlich höherer Amplitude aufweisen als von Blut reflektierte Wellen. Durch Herausfilterung der Echoanteile mit niedriger Amplitude und hoher Geschwindigkeit des untersuchten Mediums können Gewebegeschwindigkeiten ohne signifikante Störeffekte durch den Blutstrom erfasst werden.

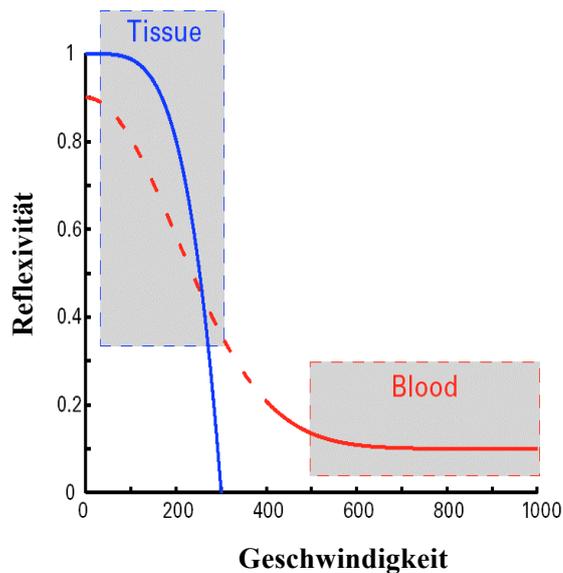


Abb. 2: X-Achse: Geschwindigkeit in mm/s. Y-Achse: Reflexivität des Ultraschalls, Amplitude der reflektierten Echos in Relation zum Ausgangswert. Quelle: mod. nach (51).

Die TDI-Technik wird in Form des Pulsed Wave TDI (PW-TDI) und des Colour TDI (C-TDI) angewandt. Das **PW-TDI** stellt die Spitzengeschwindigkeiten eines vorgewählten Zielvolumens im Gewebe (region of interest, ROI) im Zeitverlauf dar. Dieses Verfahren hat damit eine hohe zeitliche, jedoch eine geringe räumliche Auflösung. Das **C-TDI** ist ebenfalls ein gepulstes Dopplerverfahren, das simultan die mittlere Gewebegeschwindigkeit vieler kleiner Zielvolumina im Gewebe misst und diese bezüglich ihrer Höhe und Richtung farbkodiert. Die Darstellung erfolgt entweder semiquantitativ als Farbdarstellung über dem sonographischen B-Mode-Bild oder quantitativ als Verlaufskurve über der Zeit. Im C-TDI wird eine gute Visualisierung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erreicht (52). Es macht somit die exakte quantitative Darstellung der Velocity-, Strain- und Displacement-Kurven (s. 2.2.2.1.-2.2.2.3.) an jedem beliebigen Punkt im Gewebe zu jedem beliebigen Zeitpunkt möglich. Man spricht daher von parametrischer Bildgebung (53).

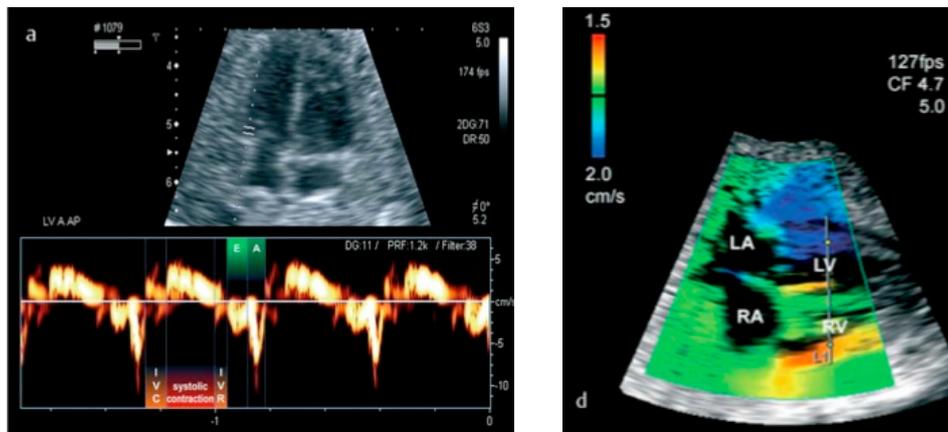


Abb. 3: Links: PW-TDI-Velocity-Kurve eines fetalen Herzens im apikalen Vierkammerblick gemessen auf Höhe des Mitralklappenrings; Rechts: C-TDI eines fetalen Herzens im transversalen Vierkammerblick, semiquantitative Darstellung. Quelle: (53).

Der entscheidende Fortschritt, der die Anwendung des TDI in der Echokardiographie erst deutlich nach der Entdeckung der Blutflussdopplersonographie zur Folge hatte, war eine schnelle Datenverarbeitung und damit die Ermöglichung von ausreichend hohen Frame Rates. Die Frame Rate ist die Bildwiederholungsfrequenz der TDI-Bilder. Sie ist abhängig von der maximalen Pulsrepetitionsfrequenz des Schallkopfes, der gewählten Bildtiefe, der Breite des gewählten Bildausschnittes, der Dichte des Gewebes sowie der Anzahl der Linien in einem Bild und wird in der Einheit frames per second (fps) angegeben. Hohe Frame Rates sind essentiell für eine hohe zeitliche Auflösung, die insbesondere zur exakten Beurteilung der myokardialen Bewegungsmuster in den einzelnen Phasen des Herzzyklus notwendig ist. Zur Erzeugung hoher Frame Rates wird im TDI die Technik der multiple line acquisition genutzt, mit der mehrere Echosignale parallel empfangen und verarbeitet werden können. Heute wird mit Frame Rates von 100 fps und mehr ein hohes zeitliches Auflösungsvermögen erreicht. Praktikabilität gewann das TDI durch die Speicherung von Herzzyklen als Rohdatensatz auf einer Festplatte mit der Möglichkeit der anschließenden Offline-Datenanalyse in Zeitlupe mit der Darstellung der Verlaufskurven der einzelnen TDI-Modi (52,54,55).

2.2.2. TDI-Modi

Neben der Gewebegeschwindigkeit ist im TDI die Messung zwei weiterer Modalitäten möglich: Displacement (Gewebeauslenkung) und Strain (Gewebeverformung). Auch sie können sowohl semiquantitativ als auch quantitativ in Kurvenform dargestellt werden.

2.2.2.1. Displacement

Das Displacement (D) beschreibt die Gewebeauslenkung. Das ist die Distanz, die von einer Struktur innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls zurückgelegt wird (Einheit mm). Ausgehend von einem definierten Ausgangspunkt (am Herzen die enddiastolische Gewebeauslenkung) sind Bewegungen auf den Transducer hin als positiv, Bewegungen in Gegenrichtung als negativ definiert.

2.2.2.2. Velocity

Die Velocity (V) bezeichnet die Kontraktionsgeschwindigkeit des Gewebes. Sie ist definiert als

$$V = D/t,$$

und beschreibt damit die Gewebeauslenkung (D) bezogen auf einen definierten Zeitraum (t) in der Einheit mm/s.

2.2.2.3. Strain

Der Strain (ϵ) bezeichnet die relative Verformung des Gewebes im Bezug auf seine Ausgangslänge.

Er ist definiert als

$$\epsilon = \Delta L / L_0,$$

wobei ΔL die Veränderung der Länge und L_0 die Ausgangslänge darstellt. Eine Verlängerung ist hierbei als positiv definiert, eine Verkürzung als negativ. Der Strain ist eine dimensionslose Größe und wird meist in Prozent angegeben.

Zwei verschiedene Definitionen des Strain müssen unterschieden werden: Gilt die ursprüngliche Form des Objekts als Ausgangsform, so wird der **Lagrangian Strain** (ϵ_L) berechnet. Ist der Bezugspunkt nicht konstant, wird die jeweils zuletzt gemessene Form als Ausgangsform definiert; man spricht dann vom **Natural/Eulerian Strain** (ϵ_N) (56).

Durch die zeitliche Ableitung des Strain ergibt sich die Strain Rate (SR)

$$SR = \epsilon / \Delta t$$

als Maß für die Geschwindigkeit der Gewebeverformung in der Einheit s^{-1} (53,57,58).

2.2.2.4. Zusammenhang der TDI-Modi

Durch räumliche und zeitliche Ableitung bzw. Integration hängen die einzelnen TDI-Modi folgendermaßen zusammen:

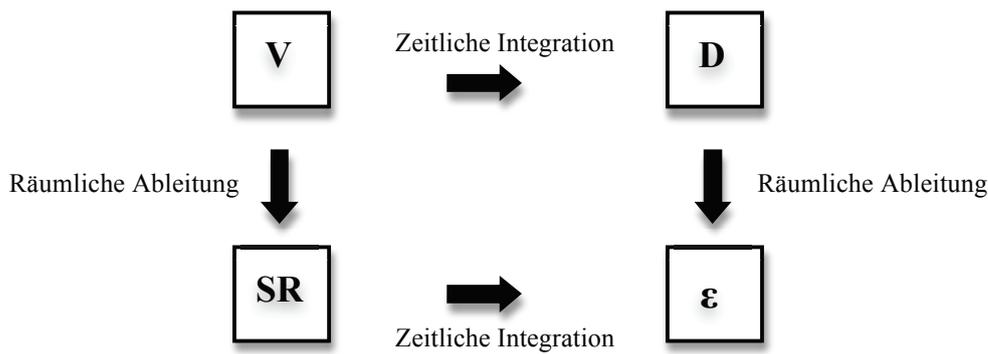


Abb. 4: Zusammenhang der TDI-Modi. V = Velocity, D = Displacement, ϵ = Strain, SR = Strain rate. Quelle: mod. nach (59).

2.2.3. TDI beim Erwachsenen

2.2.3.1. TDI in der Erwachsenen echokardiographie

Erste Versuche der Anwendung der Dopplersonographie zur Detektion von Bewegungen des Myokards gab es in den 1950er Jahren (60). Die ersten umfassenden quantitativen myokardialen TDI-Messungen führten Isaza et al. 1989 durch (61). Es schloss sich eine Phase der Weiterentwicklung und klinischen Validierung der Technik an. Für gesunde Erwachsene und Kinder sind in verschiedenen Studien Referenzwerte der einzelnen TDI-Parameter erstellt worden (62-65). Heute ist das TDI-Verfahren in der Erwachsenen echokardiographie Teil der klinischen Praxis (52). Dabei hat es gegenüber anderen Verfahren wie MRT (Magnetresonanztomographie) und Sonomikrometrie den Vorteil, dass es kostengünstiger, nicht-invasiv und schneller verfügbar ist.

Die Anwendung des TDI für spezifische kardiale Krankheitsbilder wurde in klinischen Studien untersucht und macht heute eine differenzierte echokardiographische Diagnostik möglich. Zu den Anwendungsbereichen gehören (52,66,67):

- Charakterisierung und Prognosestratifizierung von sowohl systolischer als auch diastolischer Herzinsuffizienz, insbesondere anhand der frühdiastolischen Velocities (68-70)
- Ischämiediagnostik: Beim ischämischen Myokard sind alle, in besonderem Maße aber die frühdiastolischen myokardialen Velocities erniedrigt (71). Das TDI-Verfahren liefert wertvolle zusätzliche diagnostische Informationen in der Stressechokardiographie (72).
- Frühdiagnostik von Kardiomyopathien (73)
- Differenzierung zwischen konstriktiver und restriktiver Kardiomyopathie anhand der frühdiastolischen myokardialen Velocities (74)

- Messung der inter- und intraventrikulären Dyssynchronizität bei Herzinsuffizienz und Einschätzung der Erfolgsaussichten sowie des Ergebnisses einer Resynchronisationstherapie (75).
- Lokalisation akzessorischer Leitungsbahnen beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom (76)
- Beurteilung des Erfolgs einer Ablationstherapie (77)
- Überwachung eines Herztransplantats anstelle von Myokardbiopsien (78).

2.2.3.2. TDI in anderen medizinischen Bereichen

Außerhalb der Echokardiographie ist die Anwendung des TDI derzeit in einigen anderen medizinischen Bereichen Forschungsgegenstand. Neben der Beurteilung der Kontraktilität von Muskeln ist dabei auch die Elastographie, das heißt die Messung der Elastizität von anderen Geweben, möglich. So wurden bisher die mechanischen Eigenschaften von Gefäßwänden (79), Sehnen (80), Skelettmuskeln (81) und Brustläsionen (82) mittels TDI untersucht.

2.3. Das fetale Myokard

2.3.1. Besonderheiten im Vergleich zum adulten Herzen

Das fetale Myokard befindet sich im Stadium der Reifung und ist an die Besonderheiten des fetalen Kreislaufs angepasst. Daher besitzt es eine Reihe spezifischer Eigenschaften, die in dieser Form einzigartig sind und sich zum Zeitpunkt der Geburt ändern.

Da die fetalen Kardiomyozyten sich noch teilen, sind im fetalen Myokard sowohl Hypertrophie als auch **Hyperplasie** möglich, während die Kardiomyozyten post partum nur noch an Größe, nicht jedoch an Zahl zunehmen können.

Der Anteil **nicht-kontraktiler Elemente** ist mit 60% beim fetalen Herzen deutlich größer als beim adulten Herzen (30%). Dies führt zu einer verminderten Dehnbarkeit, die sich im Herzzyklus insbesondere in einer eingeschränkten Relaxation der Ventrikel äußert: Die frühdiastolische passive Füllung der Ventrikel ist gehemmt und die aktive Vorhofkontraktion hat den größten Anteil an der Ventrikelfüllung. Sichtbar wird dieser Zusammenhang in einer E/A-Ratio < 1 in der fetalen Blutflussechokardiographie (s. 2.4.3.3.). Auch die nur stark begrenzte Möglichkeit der Erhöhung des Auswurfvolumens bei erhöhtem Preload beim Fetus könnte unter anderem durch die verminderte Dehnbarkeit zu erklären sein.

Fetale Kardiomyozyten können bei gleicher Länge nur eine **geringere Kraft** aufbauen als adulte Kardiomyozyten. Hierfür werden mehrere Gründe vermutet, unter anderem eine geringere Anzahl von Sarkomeren und strukturelle und funktionelle Unterschiede im sarkoplasmatischen Retikulum.

Eine **geringere sympathische Innervation** sowie eine niedrigere Konzentration von β -Adrenorezeptoren am fetalen Myokard beeinträchtigen möglicherweise die Fähigkeit zur Steigerung der Kontraktilität unter Stress.

Zur Energiegewinnung nutzen die fetalen Kardiomyozyten bevorzugt **Glukose**, die adulten Kardiomyozyten langkettige Fettsäuren.

Auch die **Unterschiede zwischen rechten und linken Ventrikel** gestalten sich beim Fetus anders als post partum: Das Auswurfvolumen des rechten Ventrikels beträgt 60-70% des gesamten Auswurfvolumens. Um dies zu ermöglichen besitzt der rechte Ventrikel ein größeres Volumen als der linke. Die Wanddicke der beiden Ventrikel ist jedoch nahezu gleich. Daraus ergibt sich eine höhere Belastung des rechtsventrikulären Myokards, welches daher nach bisheriger Datenlage auf Veränderungen im fetalen Kreislauf, wie einen erhöhten Preload oder Afterload, sensibler und früher mit Hypertrophie, Dilatation oder Dysfunktion reagiert als das Myokard des linken Ventrikels (83-86).

2.3.2. Entwicklung im Schwangerschaftsverlauf

Bei 12 SSW p.m. ist die embryonale Herzentwicklung abgeschlossen und alle Strukturen des fetalen Herzens sind angelegt und funktionsfähig. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft muss das fetale Herz dem steigenden Blutvolumen im wachsenden fetalen Organismus gerecht werden. Vermehrung und Größenzunahme der Kardiomyozyten ermöglichen ein Wachstum der Herzstrukturen und eine Kraftzunahme des Herzmuskels. Es kommt zu einer kontinuierlichen Steigerung des Auswurfvolumens und des fetalen Blutdrucks. Im TDI wird ein Anstieg der myokardialen Velocities im Schwangerschaftsverlauf deutlich (87,88). Auch wurde sowohl mittels Blutflussechokardiographie und als auch mittels TDI ein Anstieg der E/A-Ratio (s. 2.4.2.3. und 2.4.6.2.) im Schwangerschaftsverlauf gezeigt, was eine Verbesserung der myokardialen Dehnbarkeit mit daraus folgender verbesserter diastolischer Relaxation vermuten lässt (89,90).

2.3.3. Kardiale Dysfunktion bei intrauteriner Wachstumsrestriktion

Die wichtigsten Faktoren, die die Herzfunktion beeinflussen, sind Preload, Afterload, Herzfrequenz und myokardiale Kontraktilität (91). Verschiedene Veränderungen dieser Faktoren wurden bislang bei IUGR-Feten festgestellt:

In einer akut hypoxischen Situation reagiert das fetale Herz - im Gegensatz zum adulten Herzen - mit **Bradykardie**. Als Grund werden spezifische Chemorezeptoren in der fetalen Aorta ascendens vermutet (84,92). Bei hypoxiegefährdeten IUGR-Feten werden somit spontane Herzfrequenz-Dezelerationen beobachtet, zusätzlich ist eine **verminderte Herzfrequenz-Variabilität** bei IUGR-Feten belegt (93).

Darüber hinaus kommt es bei IUGR zu hämodynamischen Veränderungen am Herzen. Zunächst geht eine Plazentainsuffizienz mit einer Erhöhung des placentaren Widerstands einher, welche eine **Steigerung des Afterloads vornehmlich des rechten Ventrikels** zur Folge hat. Zudem führt der Brain Sparing Effekt durch Vasodilatation in den zerebralen Gefäßen zu einer **Senkung des Afterloads des linken Ventrikels** und durch systemische Vasokonstriktion zu einer weiteren Steigerung des Afterloads des rechten Ventrikels. Durch eine Erhöhung des Blutstroms durch das Foramen ovale kommt es in der Folge zu einer Verschiebung des Anteils am kardialen Output zum linken Ventrikel hin. Im Stadium der **Dekompensation** der fetalen Kreislaufage, in der die kompensatorisch erhöhte Blutversorgung des Gehirns nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, ändern sich wiederum die hämodynamischen Verhältnisse: Das Auswurfvolumen des rechten Ventrikels übersteigt wieder das des linken Ventrikels und der Blutfluss durch das Foramen ovale nimmt ab (94,95).

Verglichen mit Herzfrequenz, Preload und Afterload stellt die Beurteilung der kardialen Kontraktilität eine deutlich größere diagnostische Herausforderung dar, insbesondere da kardiale Funktionsparameter immer auch dem Einfluss hämodynamischer Veränderungen unterliegen. Mittels Blutflussechokardiographie wurden bei Feten mit IUGR Zeichen einer kardialen Dysfunktion beobachtet, die auch **Veränderungen der kontraktilen Eigenschaften** des Myokards vermuten lassen. Dabei sind im Vergleich zu gesunden Feten sowohl die systolischen als auch die diastolischen **Blutflussparameter der Herzfunktion** eingeschränkt: Die Blutflussgeschwindigkeiten an den Herzklappen in Systole und Diastole sind geringer, die isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit verlängert und damit der Myocardial Performance Index (MPI) erhöht (s. 2.4.3.). Das gesamte kardiale Output bleibt jedoch selbst in fortgeschrittenen Stadien der IUGR nahezu konstant (96). Während früher davon ausgegangen wurde, dass kardiale Funktionsparameter sich erst in späten Stadien der IUGR verändern (83,97), geben neuere Studien Anhalt dafür, dass subklinische

Zeichen einer kardialen Dysfunktion schon in sehr frühen Stadien der IUGR vorhanden sind (4,96,98). Mit zunehmender Einschränkung des Fetus durch die IUGR kommt es auch zu einer zunehmenden Verschlechterung der Herzfunktion (96). Nach bisheriger Datenlage scheint der rechte Ventrikel in der Regel früher und stärker betroffen zu sein als der linke und Einschränkungen der diastolischen Funktion in früheren Stadien erkennbar zu sein als Einschränkungen der systolischen Funktion (83,85). Einen weiteren Hinweis auf eine kardiale Dysfunktion gibt die Blutflussdopplersonographie des Ductus venosus: Periodische Phasen von Zero Flow oder Reverse Flow weisen auf eine eingeschränkte Relaxation des Herzens hin und sind Zeichen einer beginnenden Dekompensation (24,84).

Im Sinne der klinischen Anwendung rückt der diagnostische und prädiktive Wert von Parametern der kardialen Dysfunktion bei IUGR immer mehr in den Fokus der Forschung. So untersuchten 2009 Hernandez-Andrade et al. die Rolle des mittels Blutfluss-echokardiographie errechneten MPI im apikalen Vierkammerblick zur Vorhersage der Mortalität bei IUGR-Feten. Ein linksventrikulärer MPI oberhalb der 95. Perzentile nach den Referenzwerten derselben Arbeitsgruppe innerhalb von 72 Stunden vor Geburt oder fetalem Tod war ein unabhängiger Prädiktor für intrauterine oder neonatale Mortalität (49).

Die kardiale Dysfunktion wird zunehmend als wichtiger Bestandteil der pathophysiologischen Abläufe bei IUGR angesehen (96,98-100). Darüber hinaus legen aktuelle Daten nahe, dass sie einen wichtigen Mechanismus für die Entstehung der bereits mehrfach beschriebenen (11,12) erhöhten kardiovaskulären Morbidität im Erwachsenenalter darstellen könnte (101).

Die exakte Pathophysiologie der kardialen Dysfunktion bei IUGR und ihr zeitlicher Zusammenhang mit der fetalen Beeinträchtigung durch Mangelversorgung konnten jedoch bislang nicht vollständig beschrieben werden. Die Blutflussechokardiographie liefert letztlich keine Aussagen darüber, ob tatsächlich eine Einschränkung der myokardialen Kontraktilität vorliegt. Die Werte biochemischer Marker wie BNP, H-FABP und Hs-CRP sprechen jedoch stark für eine Schädigung des Myokards bei IUGR (96). In den letzten Jahren wurde begonnen, die Anwendung des TDI zur Analyse der kardialen Dysfunktion bei IUGR in ersten Studien zu testen (s. 2.4.6.). TDI bietet gute Voraussetzungen, die noch offenen Fragen weiter zu erforschen, denn es ist ein neues diagnostisches Mittel, das spezifische quantitative Messungen am fetalen Myokard selbst erlaubt (1).

2.4. Kardiale Funktionsdiagnostik beim Fetus

In den Standard-Ultraschallscreenings sind die morphologische Beurteilung des fetalen Herzens im sonographischen B-Mode und die Ableitung der fetalen Herztöne mittels CTG die diagnostischen Standardmethoden am fetalen Herzen. Zusätzlich kann die Farbdopplersonographie eingesetzt werden, um den intrakardialen Blutfluss darzustellen. Mittels Blutflussdopplersonographie der fetalen arteriellen und venösen Gefäße können die fetalen Kreislaufverhältnisse beurteilt werden. Einige Fragestellungen können aber eine über Morphologie und die Kreislaufverhältnisse hinausgehende Funktionsdiagnostik des fetalen Herzens erfordern. Beim Erwachsenen werden in der kardialen Diagnostik neben der 2D-Echokardiographie im B-Mode vor allem EKG, Blutflussdopplersonographie, Herzkatheter, M-Mode und sonographische 3D-Verfahren eingesetzt. Auch das TDI hat sich beim Erwachsenen immer mehr etabliert. Technische Fortschritte in den letzten Jahren haben es möglich gemacht, dass beim Fetus analog zur Diagnostik beim Erwachsenen verschiedene Methoden erprobt und weiterentwickelt werden konnten, die spezifische Aussagen über die fetale Herzfunktion erlauben oder in Zukunft erlauben könnten.

2.4.1. Besonderheiten der Diagnostik am fetalen Herzen

Bei der Beurteilung der fetalen Herzfunktion existieren mehrere Besonderheiten im Vergleich zum adulten Herzen, die eine einfache Übertragung der am adulten Herzen verwendeten Methoden unmöglich machen:

1. Das fetale Herz ist weiter von der mütterlichen Bauchdecke entfernt als das adulte Herz von der Thoraxwand; Fruchtwasser und maternales Gewebe zwischen Schallkopf und Fetus beeinträchtigen zusätzlich die Bildqualität.
2. Die Position des Fetus ist variabel. Daher sind nicht bei jeder Untersuchung alle Schnittebenen einstellbar und auch während der Untersuchung kann sich die Ebene durch fetale Bewegungen verschieben.
3. Die fetale Herzfrequenz ist 2-3fach höher als die beim Erwachsenen. Dies erfordert eine höhere zeitliche Auflösung.
4. Die geringere Größe des fetalen Herzens erfordert eine höhere örtliche Auflösung.
5. Bei der Erstellung von Normwerten der fetalen Herzfunktion muss die Reifung des Myokards im Schwangerschaftsverlauf berücksichtigt werden (s. 2.3.2.) (102).
6. Risiken für den Fetus durch die Diagnostik müssen minimiert werden.

Die kardiale Funktionsdiagnostik befindet sich in den meisten Anwendungsbereichen noch in der Erforschung. Aufgrund bislang fehlender Empfehlungen und Leitlinien liegen die

Indikationsstellung und die Wahl der geeigneten Methode daher als Einzelfallentscheidung in der Hand des Untersuchers.

2.4.2. Blutflussechokardiographie

Die Echokardiographie anhand von Messungen des intrakardialen Blutflusses ist derzeit die am meisten erforschte und klinisch etablierteste Methode zur kardialen Funktionsdiagnostik beim Fetus. Verschiedene dopplersonographische Modi erlauben die Messung von Blutvolumina, Zeitintervallen und Geschwindigkeitsprofilen des intrakardialen Blutflusses im Herzzyklus sowie die Berechnung zusammengesetzter Größen als Parameter für die Herzfunktion. Die Blutflussechokardiographie erfolgt stets ausgehend vom B-Bild. Eine Kombination mit dem M-Mode (s. 2.4.3.) zur Messung der Bewegung der Herzwände und der Klappen ist möglich.

2.4.2.1. Volumina

Mittels B-Mode, M-Mode, PW- oder Colour-Doppler bzw. einer Kombination mehrerer Verfahren können Blutvolumina des rechten und des linken Ventrikels im fetalen Herzzyklus gemessen werden:

- **Schlagvolumen**
- **Enddiastolisches Volumen**
- **Endsystolisches Volumen**

Die Volumina lassen nur in begrenztem Maß Aussagen über die Myokardfunktion zu. Ein Beispiel ist die fetale Anämie, bei der eine myokardiale Dysfunktion bei hohem Herzzeitvolumen besteht (high output cardiac failure) (58).

2.4.2.2. Zeitintervalle

Anhand der Zeitpunkte von Öffnung und Schluss der Herzklappen im M-Mode oder PW-Doppler können neben einer kardialen Rhythmusanalyse differenziert die Zeitintervalle des Herzzyklus bestimmt werden:

Systole, bestehend aus

- **Isovolumetrische Kontraktionszeit (ICT)**
- **Ejektionszeit (ET).**

Diastole, zusammengesetzt aus

- **Isovolumetrische Relaxationszeit (IRT)**
- **Ventrikelfüllungszeit.**

2.4.2.3. Geschwindigkeitsprofile des Blutflusses

Im PW-Doppler können an verschiedenen Stellen im Herzen die Geschwindigkeitsprofile des intrakardialen Blutflusses gemessen werden.

AV-Klappen

Das Geschwindigkeitsprofil des Blutes an den AV-Klappen setzt sich aus der E-Welle, die den passiven Bluteinstrom in den Ventrikel durch die Ventrikelrelaxation reflektiert, gefolgt von der A-Welle, die durch die Vorhofkontraktion entsteht, zusammen. Die aus Höhe von E- und A-Welle berechnete **E/A-Ratio** ist ein Index zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Sie ist sowohl von der passiven Dehnbarkeit des Myokards als auch vom Preload abhängig. Beim gesunden Erwachsenen ist sie stets > 1 . Aufgrund der spezifischen Eigenschaften des fetalen Myokards (s. 2.3.), liegt sie beim Fetus bei < 1 und steigt im Schwangerschaftsverlauf an (103). Bei pathologisch erhöhtem Druck im Ventrikel und bei hoher Herzfrequenz kann das typische Wellenprofil verschwinden und der AV-Fluss kann sich monophasisch darstellen. Die Untersuchung des Flusses an den AV-Klappen lässt zudem Aussagen über eine mögliche Klappeninsuffizienz oder -stenose zu. Bei manifester fetaler Herzinsuffizienz findet sich fast immer eine Trikuspidalinsuffizienz (104). Auch die Exkursionen der AV-Klappen selbst können mittels M-Mode-Doppler gemessen werden (105).

Ausstrombahn

Im Geschwindigkeitsprofil des Blutflusses durch die Pulmonal- und Aortenklappe kann die Maximalgeschwindigkeit dazu verwendet werden, systolische Herzfunktion und Afterload zu beurteilen. Darüber hinaus können Klappeninsuffizienzen und -stenosen detektiert werden (106).

2.4.2.4. Zusammengesetzte Größen

Aus den gemessenen Parametern lassen sich verschiedene Größen berechnen:

- Die **Ejektionsfraktion (EF)** als

$$\text{Schlagvolumen} / \text{enddiastolisches Volumen}$$

ist ein Maß für die systolische Herzfunktion.

- Das **Herzminutenvolumen (Cardiac Output)** als

$$\text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$$

quantifiziert die Auswurfleistung des Herzens pro Minute.

- Die **Verkürzungsfraction** als

$$\text{enddiastolischer Ventrikeldurchmesser} / \text{endsystolischer Ventrikeldurchmesser}$$

kann, vorzugsweise im M-Mode, sowohl in der transversalen als auch in der longitudinalen Achse zur groben Abschätzung der systolischen Kontraktilität des Herzens verwendet werden (104).

- Der **Myocardial performance index (MPI, Tei-Index)** als

$$MPI = (ICT + IRT) / ET \text{ (107).}$$

Mit dem MPI entwickelten Tei et al. 1995 einen Index, mit dem durch einfach durchzuführende und gut reproduzierbare Messungen eine kombinierte Evaluation der systolischen und diastolischen Myokardfunktion möglich ist (95,102,107). Eine systolische Dysfunktion verursacht eine Verlängerung der ICT und eine Verkürzung der ET, eine diastolische Dysfunktion verursacht eine Verlängerung der IRT (108,109). Bei Feten mit verschiedenartigen Erkrankungen oder Beeinträchtigungen, die mit einer kardialen Dysfunktion einhergehen, kann der MPI daher erhöht sein (110,111). Die zugrundeliegende Pathophysiologie kann sich dabei jedoch deutlich unterscheiden. So ist beim fetofetalen Transfusionssyndrom beim Empfängerfetus ein erhöhter MPI aufgrund einer verlängerten IRT zu finden (112). Beim Amnioninfektionssyndrom hingegen ist der MPI aufgrund einer verkürzten ET erhöht (113). Ein erhöhter MPI ist ein sensitiver, aber unspezifischer Marker für eine kardiale Dysfunktion (114).

2.4.3. M-Mode

Für den M-Mode wird im sonographischen B-Bild eine Gerade gewählt, für die die Bewegungen der entlang der Gerade liegenden Strukturen auf einer Zeitachse dargestellt werden. Über die bereits in 2.4.2. erwähnten Anwendungsbereiche in der Messung von Strecken, Volumina, Zeitintervallen und Klappenbewegungen hinaus ist im M-Mode eine Rhythmusanalyse sowie eine Messung der Kontraktionsamplitude des Myokards möglich (52,91,114-118). Der M-Mode ist das einzige der bislang etablierten sonographischen Verfahren, das wie das TDI eine Messung der Gewebewegung ermöglicht. Im M-Mode ist jedoch lediglich eine eindimensionale optische Darstellung der Gewebewegung möglich, keine Messung von Gewebegeschwindigkeit und Strain. Er besitzt eine hohe zeitliche, jedoch geringe räumliche Auflösung (119). Displacement-Messungen im M-Mode sind deutlich ungenauer und schlechter reproduzierbar als TDI-Displacement-Messungen (52).

2.4.4. Fetales EKG

Die Ableitung fetaler elektrokardiographischer Signale unterliegt technischen Limitationen: Die direkte Ableitung mittels Skalpelektrode ist invasiv und kann nur intrapartal durchgeführt werden. Die indirekte Ableitung über das mütterliche Abdomen wird durch die starke Überlagerung durch mütterliche Signale sowie durch die zu durchdringenden elektrisch isolierenden Gewebsschichten und die variable Lage des Fetus beeinträchtigt. Aus diesen Gründen beschränkt sich die klinische Anwendung derzeit auf die intrapartale ST-Strecken- und T-Wellen-Analyse zur Diagnostik einer fetalen Hypoxie (120,121). Möglichkeiten der transabdominellen EKG-Ableitung zur präpartalen Überwachung des Fetus sind Gegenstand aktueller Forschung (122).

2.4.5. MRT

MRT am fetalen Herzen ist ebenfalls Thema aktueller Studien (123-126). In der klinischen Praxis wurde sie bislang nur in Einzelfällen zur morphologischen Darstellung von kardialen Strukturen des Fetus verwendet (127). Bei funktionellen Fragestellungen ist die MRT bislang sonographischen Methoden am fetalen Herzen aufgrund einer geringeren zeitlichen Auflösung deutlich unterlegen (128). Hohe Kosten, eine längere Untersuchungsdauer und ein großer technischer Aufwand sind weitere Nachteile (129,130).

2.4.6. TDI am fetalen Herzen

In Anknüpfung an die guten Ergebnisse im Erwachsenenbereich wird die Verwendung der TDI-Technik seit einigen Jahren auch in der fetalen Echokardiographie erprobt. Ab dem 2. Trimenon kann das TDI Aussagen über die fetale Herzfunktion liefern (57).

Hier sollen zunächst die einzelnen TDI-Modi und die abgeleiteten Größen in der kardialen Funktionsdiagnostik beim Fetus erläutert werden. Es folgt eine Übersicht über die bislang publizierten Studien zum Thema. Abschließend werden die für die TDI-Bildgebung wichtigsten sonographischen Schnittebenen am fetalen Herzen dargestellt.

2.4.6.1. Kurvenverläufe der TDI-Modi

Displacement

Das Displacement beschreibt am Herzen die Gewebeauslenkung des Myokards bezogen auf die enddiastolische Gewebeauslenkung. In der Kurvendarstellung beschreibt somit der

Nullpunkt den Zeitpunkt der maximalen Relaxation und Ventrikelfüllung. Der Maximalwert des Displacement im Herzzyklus zeigt den Zeitpunkt der maximalen Kontraktion am Ende der Systole an.

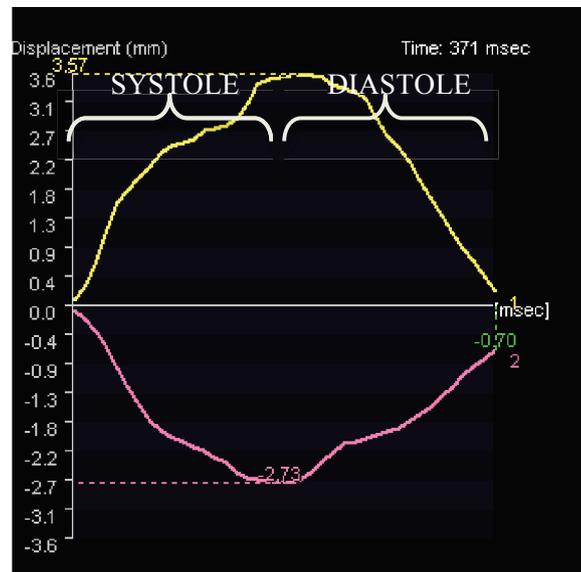


Abb. 5: TDI-Displacement-Kurven des rechten (violett) und linken (gelb) Ventrikelmyokards im transversalen Vierkammerblick eines gesunden Feten. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

Velocity

Im Velocity-Modus lässt sich ein charakteristisches Kurvenprofil darstellen, in dem die einzelnen Phasen des Herzzyklus abgrenzbar sind. Die Geschwindigkeitsmaxima des Kurvenprofils lassen sich spezifisch den mechanischen Vorgängen im Herzzyklus zuordnen.

- Systolische Geschwindigkeitsmaxima:
 - S1 isovolumetrische Kontraktion
 - S2 Ejektion
- Diastolische Geschwindigkeitsmaxima:
 - IVR Isovolumetrische Relaxation
 - E passive Ventrikelfüllung
 - A Vorhofkontraktion



Abb. 6: TDI-Velocity-Kurven des rechten (violett) und linken (gelb) Ventrikelmuskels im transversalen Vierkammerblick eines Fetus. Markiert sind E-, A-, S1- und S2-Welle. Die IVR ist hier nicht abgrenzbar. Anders als beim Normalbefund des fetalen Herzens ist in diesen Kurven eine E'/A'-Ratio > 1 abgebildet (s. 2.4.2.3. und 2.4.6.2.). Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

Strain

Der Strain bezeichnet die relative Verformung des Myokards im Bezug auf seine Ausgangsform. Bei Verwendung des Lagrangian Strain wird als Ausgangsform die enddiastolische Form verwendet. Der Maximalwert des Strain (Peak Strain) entsteht somit beim Zustand der maximalen Kontraktion am Ende der Systole. In transversaler Schnittebene beschreibt er die maximale radiäre Verdickung (radial thickening) des Myokards (s. 2.4.6.6.) im Bezug auf die enddiastolische Form.

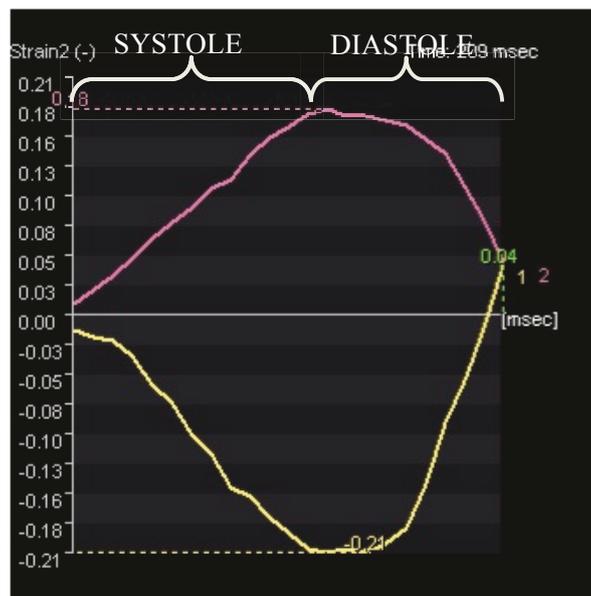


Abb. 7: TDI-Strain-Kurven des rechten (violett) und linken (gelb) Ventrikelmuskels im transversalen Vierkammerblick eines gesunden Feten. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster

2.4.6.2. Abgeleitete Größen

Synchronizität / Dyssynchronizität

Anhand bestimmter festgelegter Punkte in den Kurven der TDI-Modi (Maxima, Nulldurchgänge) kann sowohl die intraventrikuläre (zwischen verschiedenen Messpunkten innerhalb eines Ventrikels) als auch die interventrikuläre (zwischen zwei gleich lokalisierten Messpunkten in rechtem und linkem Ventrikel) Synchronizität der Myokardkontraktion beurteilt werden. Als Maß dient hierbei in der Regel die Dyssynchronizität als zeitliche Differenz zwischen den jeweiligen Maxima oder Nulldurchgängen der entsprechenden Messpunkte in der Einheit ms.

MPI'

Analog zur Blutflussechokardiographie können auch mittels TDI die Zeitintervalle des Herzzyklus gemessen und zur Berechnung des MPI herangezogen werden (s. 2.4.2.4). Hier eignet sich aufgrund des Kurvenverlaufs besonders gut der Velocity-Modus, der sehr exakte Messungen liefert (s. 3.5.1.4.). Um die Unterscheidung zwischen mittels Blutflussechokardiographie und mittels TDI gemessenem MPI zu verdeutlichen, wird der im TDI gemessene meist als MPI' bezeichnet. Analysen ergaben, dass es bei der MPI'-Messung mittels TDI im fetalen Myokard regionale Unterschiede gibt, die bei der Messung und der Erstellung von Normwerten beachtet werden müssen (131).

E'/A'-Ratio

Ebenfalls im Velocity-Modus lässt sich die aus der Blutflussechokardiographie bekannte E/A-Ratio bestimmen, die Hinweise auf die diastolische Funktion liefert (s. 2.4.3.3.). Auch hier erfolgt analog zum MPI' in der Regel eine Kennzeichnung als E'/A'-Ratio.

2.4.6.3. Kardiales TDI bei gesunden Feten

Im Jahr 1999 veröffentlichten Harada et al. die erste Studie mit TDI-Messungen am fetalen Herzen. Durch Messung myokardialer Velocities in longitudinaler Ausrichtung mittels PW-TDI gelang die Darstellung der diastolischen E- und A-Welle und die Berechnung der E'/A'-Ratio. Es wurde gezeigt, dass die E'/A'-Ratio analog zur E/A-Ratio beim Fetus < 1 liegt und im Schwangerschaftsverlauf ansteigt (52,89).

Kurz danach wandten Paladini et al. erstmals die C-TDI-Methode beim Fetus an. Dabei gelang analog zum Erwachsenen die Abgrenzung der einzelnen Phasen des Herzzyklus im Kurvenverlauf der Velocity. Alle Velocities zeigten einen Anstieg mit fortschreitendem Gestationsalter (52,87).

Auch Tutschek et al. untersuchten 2003 die Herzen gesunder Feten mit C-TDI und PW-TDI. Mit einem gewöhnlichen Ultraschallgerät für die geburtshilfliche Diagnostik erzielten sie dabei gute Ergebnisse. Sie bestätigten die Darstellbarkeit der myokardialen Geschwindigkeitsprofile an verschiedenen Lokalisationen (Ventrikelwand, Klappen, Ausflusstrakt) beim Fetus und die Zunahme der axialen Velocities sowie der E'/A' -Ratio im Schwangerschaftsverlauf passend zu den Ergebnissen von Harada und Paladini (52,88).

Gardiner et al. maßen 2006 die myokardialen Velocities mittels PW-TDI bei 159 Feten. Auch sie fanden eine fast lineare Zunahme der ventrikulären Velocities im Schwangerschaftsverlauf (132).

Chan et al. publizierten 2005 eine Studie mit größerer Fallzahl mit dem Ziel der Normwerterstellung beim Fetus. Sie führten bei 302 gesunden Feten zwischen der 19. und 37. Schwangerschaftswoche kardiale PW-TDI-Messungen der Velocities im rechten und linken Ventrikel sowie im Septum durch. Sie zeigten die Messbarkeit der diastolischen Funktion beim Fetus mittels E- und A-Welle und erstellten Referenzwerte für E-, A-, S-Welle und E'/A' -Ratio (52,133).

Nii et al. untersuchten 2006 ebenfalls die diastolische Funktion und erstellten mittels C-TDI bei 114 Feten Normwerte für die E- und A-Wellen. Sie bestätigten den Anstieg der myokardialen Velocities und der E'/A' -Ratio im Schwangerschaftsverlauf. Sie zeigten eine schnellere Zunahme myokardialer Velocities im Vergleich zu den Blutflussgeschwindigkeiten der ventrikulären Füllung im Schwangerschaftsverlauf. Daraus folgerten sie, dass es mit steigendem Gestationsalter zur Verbesserung der myokardialen Relaxation kommt, welche eine Zunahme der frühdiastolischen Ventrikelfüllung möglich macht (52,90).

In einer weiteren Studie untersuchten Nii et al. 2006 bei 131 Feten mittels C-TDI und PW-TDI atrioventrikuläre Überleitungszeiten und fanden eine Übereinstimmung mit elektrokardiographischen Messungen. In dieser Anwendung des TDI liegt Potential für die Diagnose eines fetalen AV-Blocks. Für die atrioventrikulären Überleitungszeiten wurden Normwerte erstellt (52,134).

Die TDI-Modi Strain und Strain Rate wurden erstmals 2005 von Di Salvo et al. bei gesunden Feten evaluiert. Sie fanden einen Anstieg von Strain und Strain Rate mit steigendem Gestationsalter. Die Autoren vermuteten aufgrund der Erfahrungen bei Erwachsenen (135,136), dass Strain und Strain Rate aufgrund einer geringeren Beeinflussung durch Bewegungen benachbarter Gewebsstrukturen oder Translationsbewegungen des Herzens beim Fetus ein genaueres Maß für die Analyse der regionalen Myokardfunktion darstellen als die Velocity. Diese Annahme konnte jedoch nicht bestätigt werden: Für Strain und Strain Rate fand sich eine geringere Reproduzierbarkeit als für die Velocity (137).

2007 wurden von Perles et al. in einem Kollektiv von 98 gesunden Feten mittels C-TDI Velocity, Strain und Strain Rate im rechten und linken Ventrikel gemessen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Di Salvo et al. zeigten Strain und Strain Rate hier keinen Anstieg im Schwangerschaftsverlauf (138).

2011 erstellten Comas et al. mittels PW-TDI anhand eines Studienkollektivs von 213 Feten für Gestationsalter und fetales Schätzwertgewicht adaptierte Normwerte für MPI', E'/A'-Ratio und die maximalen systolischen Velocities im rechten und linken Ventrikel sowie im interventrikulären Septum. Sie bestätigten den Anstieg der Velocities und der E'/A'-Ratio im Schwangerschaftsverlauf. Darüber hinaus fanden sie einen Anstieg des linksventrikulären MPI im Schwangerschaftsverlauf sowie einen Anstieg der Velocities mit dem fetalen Gewicht (139).

2.4.6.4. Kardiales TDI bei kranken Feten

Die ersten Studien über die klinische Anwendung des TDI bei Feten mit Pathologien beschäftigten sich mit **fetalen Arrhythmien**, die aufgrund für eine exakte Rhythmusanalyse unzureichender Ergebnisse der fetalen EKG-Ableitung bis dahin schwer zu diagnostizieren waren. 2001 beschrieben Cotton et al. einen Fall von fetaler Tachykardie, deren Rhythmus sie zunächst mittels PW-TDI und M-Mode nicht genauer bestimmen konnten. Im M-Mode-C-TDI konnte dann die Visualisierung des Rhythmus verbessert und ein Vorhofflattern mit 2:1-Überleitung diagnostiziert werden (52,140).

Rein et al. verwendeten TDI bei 31 Feten mit Arrhythmien. Bei einigen von ihnen konnte die Diagnose allein anhand des TDI-Befundes gestellt werden, während konventionelle Methoden kein Ergebnis brachten. Eine sehr gute zeitliche Auflösung, ein gleichzeitiges Aufzeichnen der Velocities von Vorhof und Kammer sowie eine offline-Analyse nach der eigentlichen Untersuchung ermöglichten die verbesserte Diagnostik (141).

Auch in der pränatalmedizinischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Münster konnte bereits in mehreren Fällen mittels TDI fetales Vorhofflimmern oder Vorhofflattern diagnostiziert werden. Zudem gelang es, das Überleitungsmuster vom Vorhof zu den Ventrikeln darzustellen (142).

Aoki et al. wandten erstmals den aus der TDI-Velocity-Kurve errechneten MPI' beim Fetus an. Es wurden gesunde Feten und Feten mit **Herzinsuffizienz** untersucht. Durch die Einschätzung der globalen Funktion des rechten Ventrikels ermöglicht der MPI' eine Identifizierung von Feten mit Herzinsuffizienz (52,143).

Schmitz et al. untersuchten am Universitätsklinikum Münster 2007 die Dyssynchronizität zwischen den TDI-Velocity- und Displacement-Kurven im rechten und linken Ventrikel im

transversalen Vierkammerblick bei 30 Feten mit **Rechtsherzbelastung** durch kongenitale Herzvitien. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Dyssynchronizität bei Feten mit Rechtsherzbelastung im Vergleich zu gesunden Feten (144).

Hatém et al. fanden 2008 eine erniedrigte E/E'-Ratio (E = maximale Blutfluss-geschwindigkeit an der AV-Klappe; E' = maximale diastolische myokardiale Velocity am AV-Klappenring im TDI) bei Feten von Müttern mit **Gestationsdiabetes** (145).

Di Naro et al. analysierten 2010 die myokardiale Funktion von Feten mit **intrauterinen Infektionen bei vorzeitigem Blasensprung** anhand von Velocity, Strain und Strain Rate in der Systole und Diastole. Sie fanden eine erhöhte E'/A'-Ratio sowie eine erhöhte Strain Rate in der Diastole und einen erniedrigten Strain sowie Strain Rate in der Systole. Hiermit konnte mittels TDI erstmals die myokardiale Dysfunktion von Feten mit intrauterinen Infektionen beschrieben werden (146).

In einer Promotionsarbeit an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster wurden mehrere TDI-Parameter am fetalen Herzen bei **fetaler Anämie** vor und nach **intrauteriner Transfusion** gemessen. Es zeigte sich, dass sowohl Anämie als auch Volumenbelastung mit einer erhöhten regionalen Herzarbeit kompensiert werden. Ein normwertiger MPI ließ jedoch vermuten, dass die globale Herzfunktion dabei unbeeinflusst bleibt. Bei fetaler Anämie waren systolisch und diastolisch Velocities, Displacement und Strain erhöht. Nach intrauteriner Transfusion normalisierten sich diese Parameter und es zeigte sich eine regionale diastolische Funktionsstörung im rechten Ventrikel mit erhöhter E'/A'-Ratio (58).

2.4.6.5. Kardiales TDI bei Feten mit IUGR

Bei Feten mit IUGR wurde das TDI-Verfahren erstmals 2009 angewandt. Larsen et al. untersuchten mittels C-TDI die maximalen systolischen Velocities im rechten und linken Ventrikel bei 20 Feten zwischen 26+0 und 35+0 SSW mit IUGR und im Blutflussdoppler diagnostiziertem Brain Sparing. Als Schnittebene diente der apikale Vierkammerblick, die Messpunkte wurden im Myokard der beiden Ventrikelseitenwände gesetzt. Man beobachtete bei den IUGR-Feten eine signifikant geringere systolische Vmax im linken Ventrikel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Abnahme der Vmax korrelierte dabei mit der Zunahme des PI AU im konventionellen Blutflussdoppler. Darüber hinaus schien die Höhe von Vmax im linken Ventrikel bei IUGR-Feten mit Reverse Flow in der AU ein Prädiktor für die Mortalität zu sein. Bei Vmax im rechten Ventrikel konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Anwendung

ausschließlich in der Gruppe von IUGR-Feten mit Brain Sparing sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt übertragbar (1).

Watanabe et al. maßen 2009 ebenfalls die myokardialen Velocities bei 12 Feten mit IUGR und einer gesunden Kontrollgruppe. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied in den E'/A' -Ratios zwischen den beiden Gruppen, jedoch ein signifikant kleineres Verhältnis von systolischer V_{max} im rechten zu systolischer V_{max} im linken Ventrikel bei den IUGR-Feten (2).

Naujorks et al. analysierten 2009 die diastolische Ventrikelfunktion bei 14 IUGR-Feten. Es wurden mittels C-TDI im apikalen Vierkammerblick die Velocities in den Seitenwänden des rechten und linken Ventrikels sowie im interventrikulären Septum gemessen und die E'/A' -Ratios berechnet. Im Myokard des linken Ventrikels sowie im interventrikulären Septum zeigten sich bei den IUGR-Feten signifikant höhere E'/A' -Ratios als in der gesunden Kontrollgruppe. Im rechten Ventrikelmyokard wurde kein Unterschied der E'/A' -Ratios festgestellt (3).

2010 verglichen Comas et al. den Nutzen des PW-TDI und der Blutflussechokardiographie zur Beurteilung der kardialen Dysfunktion von 25 Feten mit IUGR. Sie maßen mittels TDI im longitudinalen Vierkammerblick die myokardialen Velocities in Systole und Diastole und berechneten MPI' und E'/A' -Ratio. Messpunkte waren die Wände des rechten und linken Ventrikels auf Höhe des Mitral- und Trikuspidalklappenrings sowie das interventrikuläre Septum. In den gemessenen TDI-Parametern ließen sich deutlich mehr Unterschiede zwischen IUGR- und gesunder Kontrollgruppe darstellen als in der Blutflussechokardiographie: ein erhöhter MPI' an allen drei Messpunkten, eine erniedrigte E'/A' -Ratio am Mitralklappenring und erniedrigte myokardiale Velocities am Mitral- und Trikuspidalklappenring im TDI gegenüber lediglich einem erhöhten linksventrikulären MPI' in der Blutflussechokardiographie (4,52).

In einer weiteren Studie maßen Comas et al. 2011 mittels PW-TDI die maximalen myokardialen Velocities, die E'/A' -Ratio sowie den MPI' im rechten und linken Ventrikel bei 58 SGA-Feten mit normwertigem AU-Doppler und gesunden Kontrollen. Sie fanden für die rechtsventrikulären maximalen Velocities sowie für rechts- und linksventrikulären MPI' erhöhte Werte bei den SGA-Feten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. 15-20% der untersuchten SGA-Feten wiesen erhöhte maximale Velocities auf, 30-40% erhöhte MPI' -Werte. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass über einen normwertigen AU-Doppler definierte SGA-Feten möglicherweise dennoch milde Formen der Plazentainsuffizienz aufweisen können, die mittels TDI detektiert werden könnten (100).

2.4.6.6. Sonographische Schnittebenen

Für TDI-Messungen am fetalen Herzen ist der Vierkammerblick aufgrund seiner symmetrischen Darstellung aller vier Herzkammern und ihrer Wände die günstigste Schnittebene. Ein Vierkammerblick kann beim Fetus sowohl mit von apikal oder basal auf das Herz gerichtetem Schallkopf (**longitudinaler Vierkammerblick**) als auch mit von lateral auf das Herz gerichtetem Schallkopf (**transversaler Vierkammerblick**) dargestellt werden:

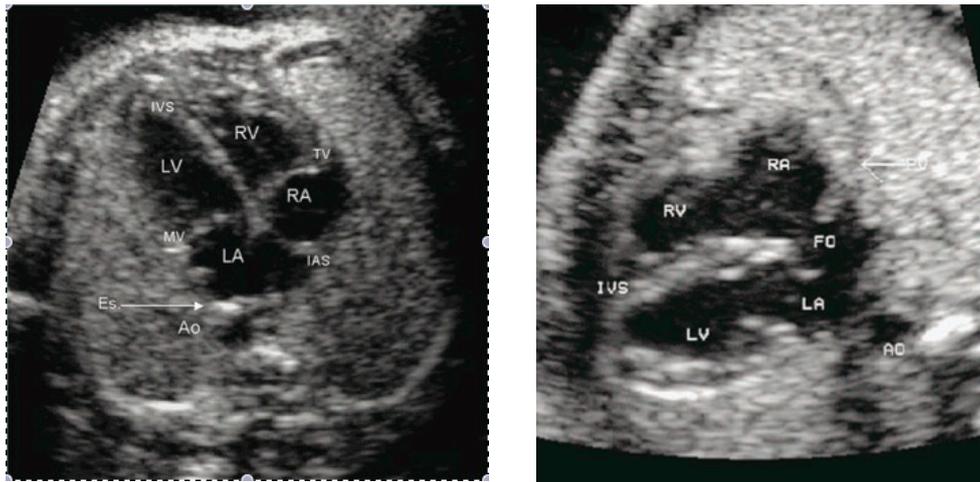


Abb. 8: Links: Longitudinaler Vierkammerblick des fetalen Herzens von apikal. Rechts: Transversaler Vierkammerblick des fetalen Herzens von der rechten Seite. Schallkopfrichtung jeweils von oben im Bild. RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, Es = Ösophagus, Ao = Aorta, IAS = Vorhofseptum, IVS = Ventrikelseptum, MV = Mitralklappe, TV = Trikuspidalklappe, FO = Foramen ovale. Quelle: (147).

In diesen beiden Schnittebenen werden die Eigenschaften von jeweils unterschiedlichen Fasern des Myokards untersucht, da stets nur die Bewegung der in Schallrichtung verlaufenden Fasern, nicht aber die der senkrecht zur Schallrichtung verlaufenden Fasern gemessen wird: Die longitudinale Schnittführung stellt überwiegend die Eigenschaften der subendokardialen longitudinalen Fasern dar, die die Verkürzung des Herzens in der Längsachse bewirken (longitudinal shortening), die transversale Schnittführung die der subepikardialen radiären Fasern, die für die radiäre Verdickung des Herzens verantwortlich sind (radial thickening) (51,57,58,148).

Die meisten bislang veröffentlichten Arbeiten mit quantitativen TDI-Messungen beim Fetus verwendeten hierfür ausschließlich den longitudinalen Vierkammerblick (1-4,88,90,133, 134,138,146).

In der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster wurden in bisherigen TDI-Studien beide Schnittebenen verwendet (52,53,57,58,131,142, 144,149). Dabei wurden im Einklang mit den Beobachtungen von Paladini et al. im

transversalen Vierkammerblick geringere Velocities gemessen als im longitudinalen Vierkammerblick (87,149).

2.5. Zusammenfassung des wissenschaftlichen Hintergrunds

IUGR ist ein pathologischer Zustand, der die Gesundheit des Fetus gefährdet. Eine individuell angepasste Überwachung und die darauf basierende Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt sind essentiell im klinischen Management von Feten mit IUGR. Eine weitere Erforschung der Pathophysiologie der IUGR und diagnostischer Möglichkeiten zur Überwachung des wachstumsverzögerten Fetus könnte helfen, das Management dieser Feten zu optimieren und die Morbidität und Mortalität zu senken. Insbesondere über mögliche Veränderungen am fetalen Myokard bei IUGR ist bislang wenig bekannt.

TDI ist eine neue Technik zur objektiven Beurteilung der regionalen myokardialen Funktion beim Fetus und liefert Informationen, die mit anderen echokardiographischen Techniken wie Blutflussechokardiographie oder der B-Mode-Sonographie nicht gewonnen werden können. Beim Erwachsenen hat sich TDI für spezifische Fragestellungen klinisch bewährt. Auch beim Fetus haben zahlreiche Studien (s. 2.4.6.3.-2.4.6.5.) eine gute Anwendbarkeit gezeigt. An der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster ist die klinische Anwendung des TDI ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Forschung im Bereich Pränatalmedizin (52,53,57,58,131,142,144,149).

TDI eröffnet neue Möglichkeiten in der parametrischen Bildgebung am fetalen Herzen und erscheint gut geeignet, Veränderungen am fetalen Myokard bei IUGR genauer zu erforschen.

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine **prospektive klinische Studie** mit Vergleich der C-TDI-Parameter im transversalen Vierkammerblick am fetalen Herzen zwischen IUGR-Feten und gesunden Feten. Zusätzlich zu den TDI-Parametern wurden die Blutflussdoppler-Werte sowie das Outcome der Feten erfasst.

3.2. Studienkollektiv

3.2.1. Auswahl des Studienkollektivs

Im ersten Schritt wurden alle **Feten mit IUGR**, bei denen zwischen dem 1.1.2004 und dem 1.5.2010 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster eine TDI-Untersuchung durchgeführt wurde, in die Studie aufgenommen. Bei den untersuchten Schwangeren wurde die TDI-Untersuchung im Anschluss an die konventionelle Sonographie durchgeführt. Zahl und Zeitpunkt der Messungen richteten sich nach der klinischen Indikation zur Klärung der Frage nach einer kardialen Dysfunktion. IUGR wurde für die Studie definiert als ein Gewicht **unterhalb der 5. Wachstumsperzentile** zum Untersuchungszeitpunkt.

Im zweiten Schritt wurde das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Den Ein- und Ausschlusskriterien (s. 3.2.1 und 3.2.2.) entsprachen insgesamt 41 Feten mit IUGR. Mehrfachmessungen am selben Fetus wurden, sofern sie mindestens eine Woche auseinander lagen, einzeln berücksichtigt. Dies führte zu 69 IUGR-Messungen (Fallgruppe). Die maximale Anzahl an berücksichtigten Messungen bei einem einzelnen Fetus in der Fallgruppe betrug dabei fünf.

Im dritten Schritt wurden nach Abschluss der Messungen **matched pairs** gebildet, um eine **Kontrollgruppe** gleichen Gestationsalters zu erhalten: Aus den gesunden Feten, bei denen zwischen dem 1.1.2004 und dem 1.5.2010 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster eine TDI-Untersuchung durchgeführt worden war und die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurde zu jeder Messung

an einem IUGR-Fetus eine Messung an einem gesunden Fetus bei möglichst gleichem Gestationsalter ausgewählt. Abweichungen des Gestationsalters von bis zu 3 Tagen wurden toleriert. Als gesund wurden Feten definiert mit einem Gewicht über der 5. Wachstumsperzentile, bei denen während der gesamten Schwangerschaft und anschließend bei der U1-Untersuchung keine Pathologien diagnostiziert wurden.

Insgesamt wurden somit **41 IUGR-Feten (69 Messungen)** und **69 gesunde Feten (69 Messungen)** in die Studie aufgenommen.

Innerhalb der Fallgruppe erfolgte eine zusätzliche Unterteilung in **IUGR-Feten** mit pathologischem Blutflussdoppler der A. umbilicalis ($PI\ AU \geq 95.$ Perzentile) und Feten unterhalb der 5. Wachstumsperzentile, aber mit normwertigem Blutflussdoppler der A. umbilicalis ($PI\ AU < 95.$ Perzentile), die nach klinisch gebräuchlicher Definition (s. 2.1.1.) nicht als IUGR, sondern als **SGA** gelten. Von den 41 Feten der Fallgruppe zählten 23 in die Gruppe der IUGR-Feten mit pathologischem AU-Doppler (56%), 16 in die SGA-Gruppe mit normwertigem AU-Doppler (39%) und bei zwei Feten war bei mehreren Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten der AU-Doppler teils pathologisch, teils normwertig (5%). Daraus ergaben sich von den 69 Messungen der Fallgruppe 40 IUGR-Messungen mit pathologischem AU-Doppler (58%) und 29 SGA-Messungen mit normwertigem AU-Doppler (42%). Im Folgenden ist mit „IUGR-Feten“ immer die gesamte Fallgruppe gemeint, sofern nicht explizit auf die Unterteilung Bezug genommen wird (**3-Gruppen-Vergleich**).

3.2.2. Einschlusskriterien

Die Feten beider Gruppen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- **TDI-Untersuchung zwischen dem 1.1.2004 und dem 1.5.2010** an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.
- Erfüllung der **Voraussetzungen bezüglich der Qualität der TDI-Sonographie**:
 1. Abbildung des fetalen Herzens im Ganzen; lediglich kleinste „abgeschnittene“ Bereiche von Herzspitze oder Vorhof wurden toleriert.
 2. Vorhandensein genügend erkennbarer Strukturen, sodass eine Orientierung am Herzen sowie Erkennung der gewählten Schnittführung gewährleistet war.
 3. Reproduzierbares, uniformes und ununterbrochenes Profil der myokardialen Kontraktionsgeschwindigkeit, um eine hohe Datenqualität ohne Bewegungsartefakte zu gewährleisten. Fehlen fetaler Bewegungen einschließlich fetaler Atembewegungen.
 4. Der transversale Vierkammerblick musste im Bildmaterial enthalten sein.

5. Die AV-Klappen mussten frei und unabhängig in ihren Bewegungen sein.
6. Der Abweichwinkel des Schalleinfallendes zur Bewegungsrichtung der zu messenden Wand musste $< 15^\circ$ betragen. (Dies entspricht einem maximalen Messfehler von 3%.)

3.2.3. Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden

- Feten mit **spezifischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems** (z.B. Herzrhythmusstörungen), die bis zum Zeitpunkt der Geburt diagnostiziert wurden und nicht auf die IUGR zurückzuführen waren,
- Feten mit **Fehlbildungen**
- **Mehrlinge.**

3.3. Datenerhebung und Durchführung des TDI

3.3.1. Voraussetzungen

Die Untersuchung erfolgte unter maternalen Ruhebedingungen in Rücken- oder Halbseitenlage. Die Sonographie wurde von erfahrenen Untersuchern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, DEGUM Stufe II, mit einem Ultraschallgerät vom Typ Toshiba Aplio 80 (Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, Netherlands) durchgeführt. Mit einer 5MHz Breitband-Sektorsonde (PST-50AT) wurden zunächst transabdominell B-Mode-Bilder des fetalen Herzens erzeugt.

3.3.2. Durchführung des TDI

Die quantitative Untersuchung der Herzfunktion erfolgte unter Verwendung des C-TDI. Dabei wurde der **transversale Vierkammerblick** von rechts oder links lateral bezogen auf das fetale Herz verwendet. Die Schallebene wurde möglichst im 90° -Winkel zum interventrikulären Septum eingestellt. Dann wurden mindestens drei aufeinander folgende Herzzyklen in der Cineloop-Funktion aufgenommen. Um eine optimale Datenqualität (gute zeitliche Auflösung bei adäquater räumlicher Schärfe) zu gewährleisten, wurde die Frame Rate möglichst hoch gewählt (s. 4.1.1.3.). Anschließend wurden die aufgenommenen

Videoloops elektronisch als Rohdaten auf Speichermedien gespeichert und für die spätere Offline-Analyse archiviert.

3.4. Offline-Datenanalyse

Für die Offline-Analyse wurden die Rohdaten auf einen Laptop übertragen und mittels des **TDIQ-Software-Moduls** (Tissue Doppler Imaging Quantification Software, Version 1.7, Toshiba Medical Systems Europe, Zoetermeer, Netherlands) analysiert. Die **Offline-Messungen** wurden von Dr. med. Ralf Schmitz, Oberarzt an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster, DEGUM Stufe II, durchgeführt.

Zunächst erfolgte hier eine Prüfung auf Erfüllung der technischen Voraussetzungen, die als Einschlusskriterien für die Studie definiert waren (s. 3.2.2.).

Im Anschluss wurden im Videoloop in Bezug zu den anatomischen Strukturen des fetalen Herzens im B-Bild zwei Messpunkte (**ROI = Region of interest**) von 3mm^2 Größe im Myokard platziert: **ROI 1 in der Wand des linken, ROI 2 in der Wand des rechten Ventrikels**, jeweils mittig zwischen Klappenebene und Herzspitze (s. Abb. 9). Die genaue Platzierung der ROI im Ventrikelmyokard wurde nach dem Prinzip der Kurvenoptimierung gesetzt. Hierbei diente zwar das mittlere Drittel des Ventrikelmyokards als Zielbereich, gleichzeitig wurde jedoch darauf geachtet, die ROI kurvenoptimiert zu platzieren, d.h. möglichst so, dass sie in den drei TDI-Modi (Displacement-, Velocity- und Strain-Modus) maximale Peakwerte aufwiesen.

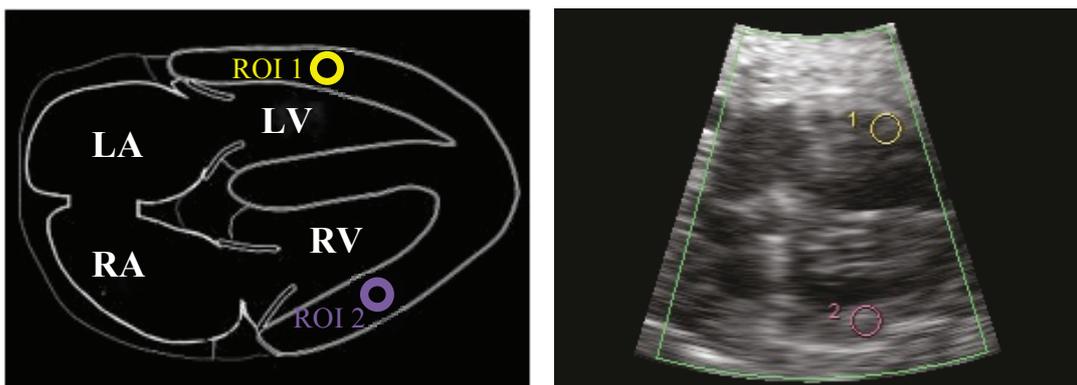


Abb. 9: Platzierung der ROI im transversalen Vierkammerblick des fetalen Herzens. Links: schematisch; Quelle: mod. nach (52). Rechts: im sonographischen Bild. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

Aus dem Videoloop wurde ein **einzelner vollständiger Herzzyklus** mit guter Abgrenzbarkeit der einzelnen Phasen ausgewählt. Als Beginn des Zyklus wurde jeweils der

Start der isovolumentrischen Kontraktion (Durchgang der Velocity-Kurve durch den Nullpunkt) definiert.

In den ausgewählten Herzzyklen wurden darauf im transversalen Vierkammerblick je in den beiden ROI **Velocity**, **Strain** und **Displacement** gemessen. Die Darstellung dieser drei Parameter erfolgte in der TDIQ-Software in Form von **Kurven**, bei denen auf der x-Achse die Zeit und auf der y-Achse Velocity, Strain oder Displacement aufgetragen sind.

Die Messungen erfolgten unter Verwendung einer **Winkelkorrektur**, um die Bedeutung des Insonationswinkels zu minimieren.

3.5. Untersuchungsparameter

3.5.1. TDI-Parameter

Die TDI-Messungen in den drei Modi Velocity, Strain und Displacement wurden bei allen in die Studie aufgenommenen Untersuchungen an den beiden ROI jeweils im rechten und im linken Ventrikelmyokard durchgeführt. In den sich ergebenden Kurven wurden anschließend die im Folgenden erläuterten Größen für die weitere Analyse gemessen und errechnet. Hierbei wurde jeweils der Betrag des Wertes, also der Abstand von der Nulllinie, für die weitere Analyse verwendet.

3.5.1.1. Maximale systolische Velocity (V_{max})

In der Velocity-Kurve wurde der systolische Maximalwert im ausgewählten Herzzyklus für den rechten und linken Ventrikel als maximale systolische Gewebegeschwindigkeit (V_{max}) [mm/s] ausgemessen. Der systolische Peakwert entspricht der S2-Welle, die die Ejektionsphase des Blutes von den Ventrikeln in Aorta und Truncus pulmonalis widerspiegelt (s. 2.4.6.1.). Wird das Messfeld in der Velocity-Kurve eines Herzzyklus manuell eingegrenzt, so kann die automatische Messung des systolischen Peakwerts erfolgen, ohne dass diastolische Maxima berücksichtigt werden.

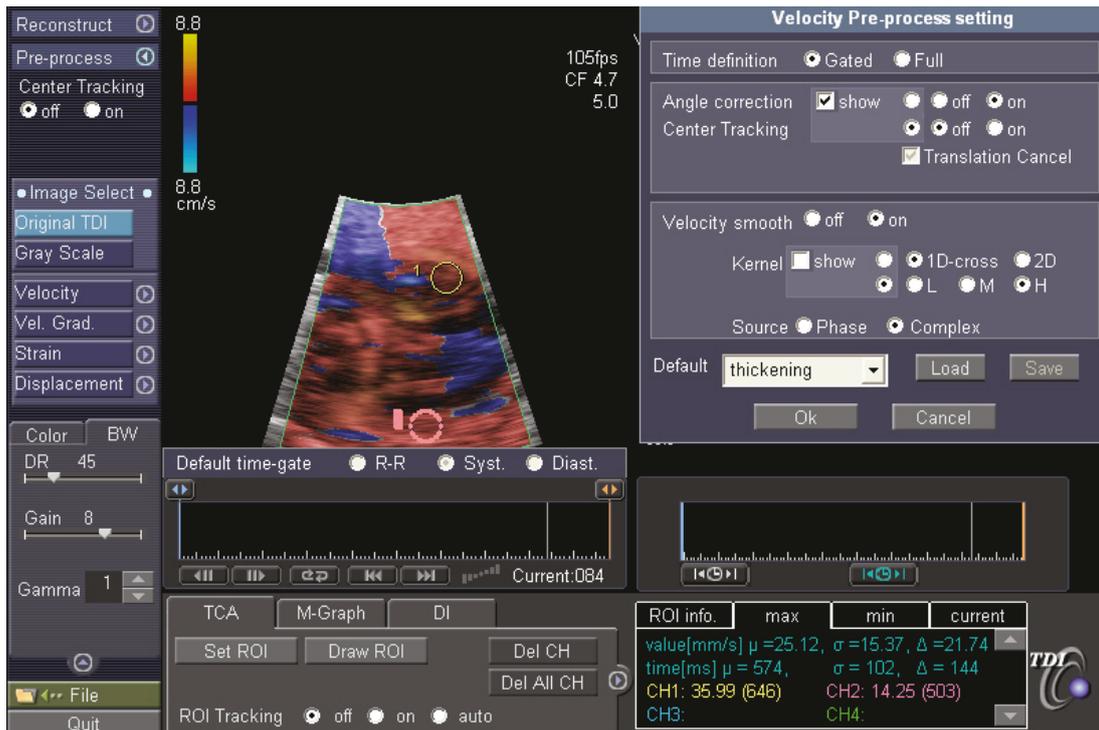


Abb. 10: Presettings für die Velocity-Messung. Quelle: Fetal Cardiac Imaging Research Group, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

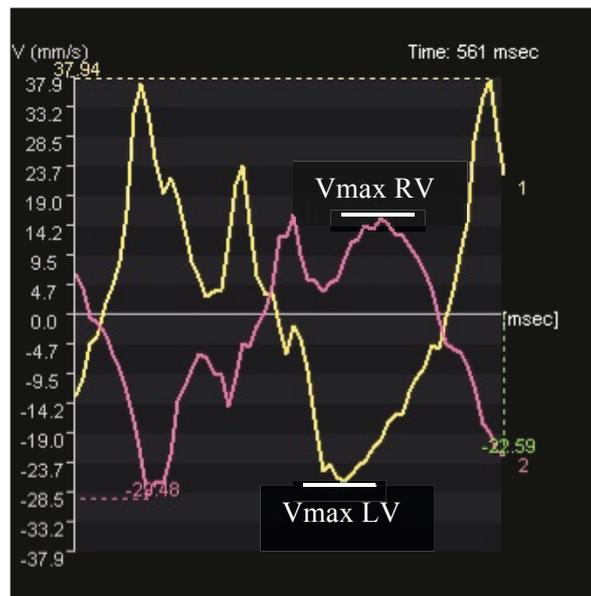


Abb. 11: Velocity-Kurve eines Fetus, ein vollständiger Herzzyklus. Gelb = linker Ventrikel, violett = rechter Ventrikel. Die weißen Linien markieren die Messpunkte für die systolische Peak Velocity (Vmax) im rechten (RV) und linken (LV) Ventrikel. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

3.5.1.2. Peak Strain

Als Strain-Definition wurde der Lagrangian Strain gewählt. Analog zur Velocity-Kurve wurde in der Strain-Kurve des ausgewählten Herzzyklus der Peakwert für den rechten und

linken Ventrikel als Peak Strain gemessen (s. 3.5.1.2.). Die Angabe des Peak Strain erfolgte als dimensionslose Zahl.



Abb. 12: Presettings für die Strain-Messung. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

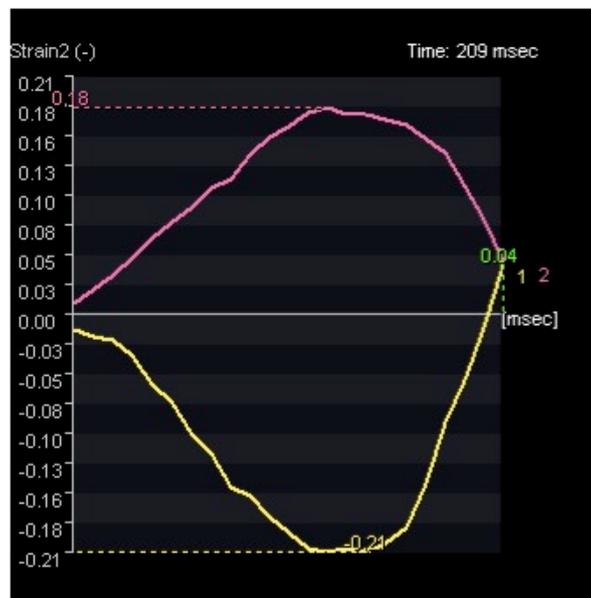


Abb. 13: Strain-Kurve eines gesunden Feten, Ausschnitt. Peak Strain ROI 1 = 0,21 (linker Ventrikel, gelb), Peak Strain ROI 2 = 0,18 (rechter Ventrikel, violett). Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

3.5.1.3. Dyssynchronizität

Um die Dyssynchronizität zwischen maximaler Kontraktion des rechten und des linken Ventrikels zu bestimmen, wurde in der Displacement-Kurve die zeitliche Differenz [ms] zwischen den maximalen Displacement-Werten der beiden Ventrikel ausgemessen. Hierbei wurde ausschließlich der Betrag der Differenz, nicht jedoch die Richtung erfasst.

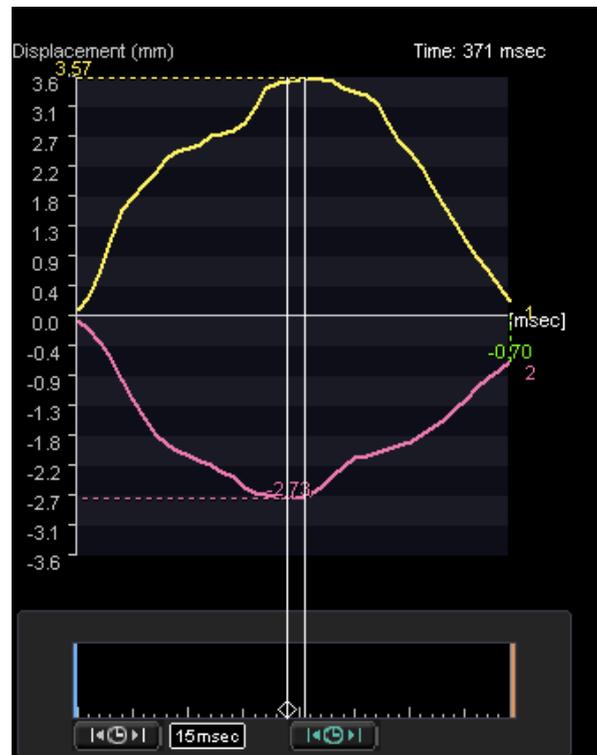


Abb. 14: Displacement-Kurve eines gesunden Feten. Dyssynchronizität zwischen ROI 1 und ROI 2 = 15 ms. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

3.5.1.4. MPI'

Der MPI' wurde nach der Formel

$$MPI' = (ICT+IRT)/ET$$

berechnet.

Als Phasen des Herzzyklus wurden ICT (isovolumetrische Kontraktionszeit), IRT (isovolumetrische Relaxationszeit) und ET (Ejektionszeit) in der Velocity-Kurve gemessen und in eine Excel-Tabelle übertragen. In der Excel-Tabelle erfolgte dann die Berechnung des MPI'.

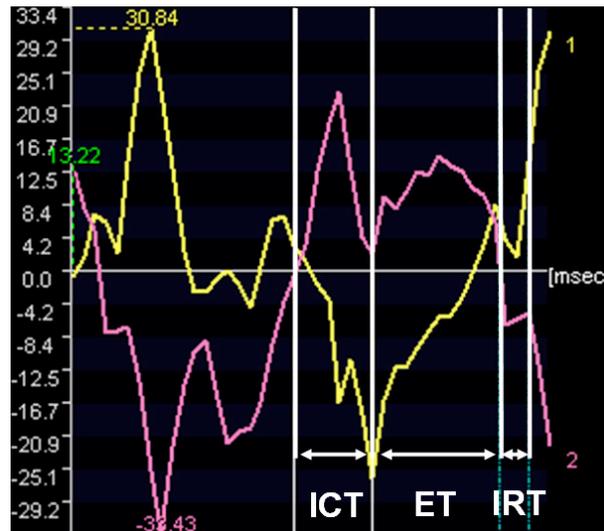


Abb. 15: Velocity-Kurve mit ICT, ET und IRT. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

3.5.2. Weitere erhobene Größen

Die für eine differenzierte Auswertung der Ergebnisse erhobenen weiteren Größen wurden im elektronischen Datenerfassungssystem ViewPoint (GE Healthcare, Germany) des Universitätsklinikums Münster erfasst und später ausgewertet:

3.5.2.1. Blutflussdoppler-Parameter

Als derzeit in den Leitlinien (25) empfohlene Standardparameter zur klinischen Überwachung von Feten mit IUGR wurden die Blutflussdoppler-Parameter von A. umbilicalis (AU) sowie in einem Teil der Fälle Ductus venosus (DV) und A. cerebri media (ACM) zeitgleich mit der TDI-Untersuchung erhoben, um die – zur Zeit noch experimentellen – TDI-Parameter auf die gängige klinische Praxis beziehen zu können. Der PI AU wurde bei allen Messungen in Fall- und Kontrollgruppe erhoben. Erst bei auffälligem PI AU wurden weitere Parameter erhoben; daher wurde der PI DV bei 59 von 69 und der PI ACM bei 40 von 69 Messungen der Fallgruppe gemessen.

Die hierbei erfasste Größe war der **Pulsatility Index (PI)**. Neben dem absoluten Wert des PI wurden die Parameter in die klinisch gebräuchlichen Kategorien unterteilt:

A. umbilicalis (AU):

1. PI AU < 95. Perzentile aller Feten desselben Gestationsalters (Normalbefund)
2. PI AU ≥ 95. Perzentile aller Feten desselben Gestationsalters
3. Zero Flow (Nullfluss) in der AU
4. Reverse Flow (Flussumkehr) in der AU.

Ductus venosus (DV):

1. $PI_{DV} < 95.$ Perzentile aller Feten desselben Gestationsalters (Normalbefund)
2. $PI_{DV} \geq 95.$ Perzentile aller Feten desselben Gestationsalters
3. Reverse Flow (Flussumkehr) im DV.

A. cerebri media (ACM):

1. Normalbefund
2. Brain Sparing (definiert als $PI_{ACM} < 5.$ Perzentile aller Feten desselben Gestationsalters)

In der ACM wurden ausschließlich diese zwei Kategorien und nicht die einzelnen PI-Werte erfasst, da in der klinischen Praxis den absoluten Werten eine geringe Bedeutung beigemessen wird.

Die absoluten Werte des PI der AU und des DV wurden in **MoM** (Multiple of the median, Vielfaches des Medians) umrechnet. Hierfür dienten die folgenden Normkurven für PI AU und PI DV:

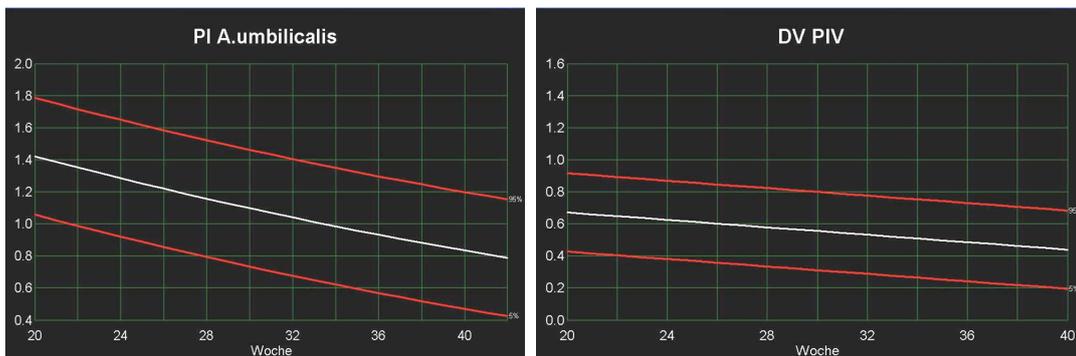


Abb. 16: Links: Normkurve PI AU; Rechts: Normkurve PI DV. Quelle: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

3.5.2.2. Outcome

Als Größen zur Bewertung des klinischen Outcomes der untersuchten Feten wurden für jeden Fetus erfasst:

- das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt (**Gestationsalter bei Partus**) in SSW und Tagen
- der **Geburtsmodus** in den 7 Kategorien:
 1. spontan
 2. vaginaloperativ

3. primäre Sectio aus fetaler Indikation
4. sekundäre Sectio aus fetaler Indikation
5. primäre Sectio aus mütterlicher Indikation
6. sekundäre Sectio aus mütterlicher Indikation
7. Totgeburt.

3.6. Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden mit der PASW Statistics Software Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) statistisch analysiert. Es erfolgte eine statistische Beratung und Prüfung durch Frau Dipl.-Biomath. Susanne Amler vom Institut für Biometrie und Klinische Forschung des Universitätsklinikums Münster.

Die Daten wurden nach Gruppenzugehörigkeit (Fall- und Kontrollgruppe) sowie nach einzelnen zu wertender Messung und einzelnen zu wertendem Fall indiziert. So war es möglich, je nach Fragestellung Mehrfachmessungen am selben Fetus zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit einzubeziehen oder ausschließlich eine Messung pro Fetus. Zusätzlich erfolgte für die TDI-Parameter die Unterteilung der Fallgruppe in IUGR-Feten und SGA-Feten mit normwertigem AU-Doppler (s. 3.2.1.).

Zuerst wurden alle Parameter mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ auf Normalverteilung geprüft. Da nur bei einem geringen Anteil der Parameter von einer Normalverteilung auszugehen war, wurde im weiteren Verlauf einheitlich auf nichtparametrische Testverfahren zurückgegriffen.

Als **Lagemaße** der einzelnen Parameter wurden Median (\tilde{x}), Minimum, Maximum und Quartile berechnet; als **Streuungsmaß** diente der Interquartilsabstand (IQR).

Zum **Testen von Unterschieden** zwischen Fall- und Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Stichproben auf **Signifikanzniveau von $p < 0,05$** verwendet.

Bivariate **Korrelationen** wurden zweiseitig mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) getestet, Zusammenhänge zwischen metrischen und ordinalskalierten kategoriellen Größen mit dem Jonckheere-Terpstra-Test ohne Mehrfachvergleiche.

Zur **graphischen Darstellung** der Unterschiede eines Parameters zwischen Fall- und Kontrollgruppe dienten Boxplots; hierbei wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem Stern gekennzeichnet. Zur Darstellung von Häufigkeiten der einzelnen Kategorien von kategoriellen Merkmalen wurden Balkendiagramme eingesetzt.

Streudiagramme mit linearer Anpassungslinie und 95%-Prognoseintervall dienen der Darstellung von Korrelationen zwischen zwei metrischen Merkmalen; die graphische Darstellung erfolgte jedoch nur bei Korrelationen mit signifikantem Ergebnis. **ROC-Kurven** wurden verwendet, um mögliche Cut-Off-Werte der einzelnen TDI-Parameter zur Trennung zwischen wachstumsverzögerten und gesunden Feten zu ermitteln. Bei den vorgeschlagenen Cut-Off-Werten wurde eine möglichst gleich hohe Sensitivität und Spezifität angestrebt. Zur Prüfung der Aussagekraft der einzelnen TDI-Parameter für die Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe sowie als Prädiktoren für das fetale Outcome wurden binär logistische **Regressionsanalysen** durchgeführt. Zur Angabe des Ergebnisses wurde hier die in der Regressionsanalyse geschätzte Odd's Ratio^{Standardabweichung} (OR^{SD}) gewählt. Die OR^{SD} gibt die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit an, dass ein IUGR-Fetus (Fallgruppe) vorliegt bzw. dass eine Frühgeburt bis zu 32+0 SSW vorliegt, pro Erhöhung um eine Standardabweichung des entsprechenden Parameters. Das Potenzieren mit der SD ermöglicht einen Vergleich der ORs der einzelnen Parameter trotz unterschiedlicher Einheiten. Als Bestimmtheitsmaß für die Regressionsanalysen wurde Nagelkerkes R^2 verwendet, welches angibt, zu welchem Anteil die als Zielgröße definierte binäre Unterscheidung durch die in das Modell genommenen Einflussgrößen vorhersagbar ist (150). Bezüglich der **Reproduzierbarkeit** der Ergebnisse haben vorherige Berechnungen an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster eine ICC (intraclass correlation) = 0,92 für die Intraobserver-Variabilität und eine ICC = 0,79 für die Interobserver-Variabilität ergeben. Die Überprüfung der Intra- und Interobserver-Variabilität wurde für die vorliegenden Daten nicht eigens vorgenommen, sollte jedoch aufgrund der ähnlichen Qualifikation und Erfahrung der Untersucher und ähnlicher Untersuchungsbedingungen grundlegend vergleichbar sein.

3.7. Ethische Aspekte

Die durchgeführten Untersuchungen sind nicht-invasiv und das verwendete Ultraschallgerät wie auch das von uns gewählte TDI-Verfahren, dessen Energie aufgrund der kurzen Zeit für die Loop-Aufnahmen mit derjenigen der konventionellen Doppler-Standardmethode gleichzusetzen ist, sind am Menschen zugelassen. Nach aktueller Datenlage ergeben sich durch die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen weder für den Fetus noch für die Mutter Beeinträchtigungen. Die Patientinnen gaben ihre Zustimmung im Sinne

des „informed consent“. Aus diesen Gründen hatte die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster keinen ethischen Einwand (151).

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisbeschreibung und Gruppenvergleich

4.1.1. Eigenschaften des Studienkollektivs

4.1.1.1. Gestationsalter

Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung bezogen auf alle Messungen lag in beiden Gruppen bei 29+3 SSW mit einem Minimum von 22+4 SSW und einem Maximum von 39+2 SSW.

4.1.1.2. Tage vor Partus

Im Median betrug der Abstand zwischen Untersuchungs- und Entbindungszeitpunkt (Tage vor Partus) bezogen auf alle Messungen in der IUGR-Gruppe 11 Tage mit einem Minimum von 0 (am Tag der Entbindung) und einem Maximum von 79 Tagen, in der Kontrollgruppe 64 Tage mit einem Minimum von 2 und einem Maximum von 119 Tagen. Die Messungen lagen in der Fallgruppe damit signifikant näher am Entbindungszeitpunkt als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test).

4.1.1.3. Frame Rate

Die Frame Rate der TDI-Messungen lag im Median bei 130 fps mit einem Minimum von 88 fps und einem Maximum von 188 fps. Der Interquartilsabstand betrug 26 fps.

4.1.2. TDI-Parameter

4.1.2.1. Vmax

Vmax linker Ventrikel

Vmax im linken Ventrikel war in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 16,5 mm/s mit einer Sensitivität sowie auch Spezifität von 60,9%.

Vmax linker Ventrikel [mm/s]	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	14,0	18,0
Minimum	4,0	6,0
Maximum	32,0	37,0
Interquartilsabstand	9,0	9,5
25. Perzentil	10,5	14,0
75. Perzentil	19,5	23,5

Tabelle 3: Ergebnisse Vmax linker Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

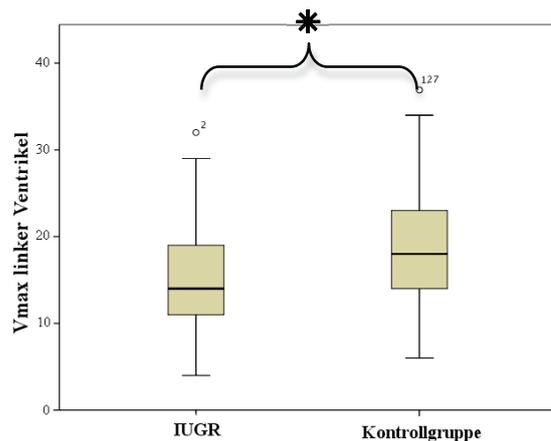


Abb. 17: Vergleich Vmax linker Ventrikel [mm/s] in Fall- und Kontrollgruppe

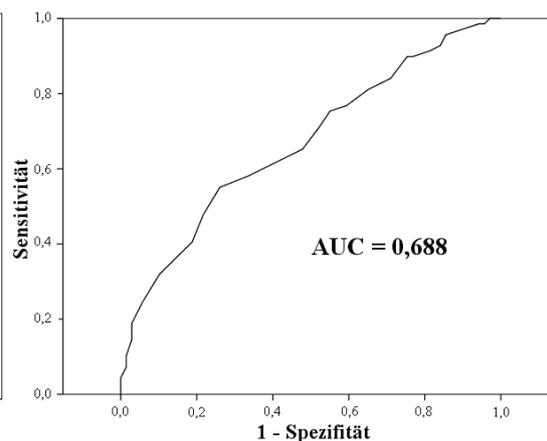


Abb. 18: ROC-Kurve Vmax linker Ventrikel

Im 3-Gruppen-Vergleich zwischen IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe zeigte sich bei Vmax im linken Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,003$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p = 0,671$ im Mann-Whitney-U-Test):

Vmax linker Ventrikel [mm/s]	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	12	18	18
Minimum	4	5	6
Maximum	23	32	37
Interquartilsabstand	7	11	10
25. Perzentil	10	13	14
75. Perzentil	17	24	24

Tabelle 4: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich Vmax linker Ventrikel

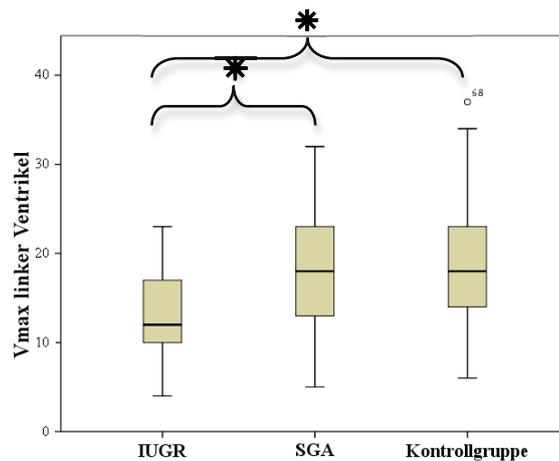


Abb. 19: Vergleich Vmax linker Ventrikel [mm/s] in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Vmax rechter Ventrikel

Vmax im rechten Ventrikel war in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,007$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 14,5 mm/s mit einer Sensitivität von 62,3% und einer Spezifität von 58,0%.

Vmax rechter Ventrikel [mm/s]	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	13,0	16,0
Minimum	4,0	7,0
Maximum	30,0	45,0
Interquartilsabstand	7,5	6,5
25. Perzentil	10,5	12,5
75. Perzentil	18,0	19,0

Tabelle 5: Ergebnisse Vmax rechter Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

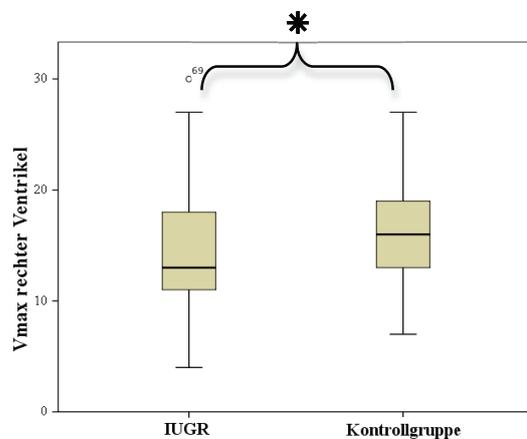


Abb. 20: Vergleich Vmax rechter Ventrikel [mm/s] in Fall- und Kontrollgruppe

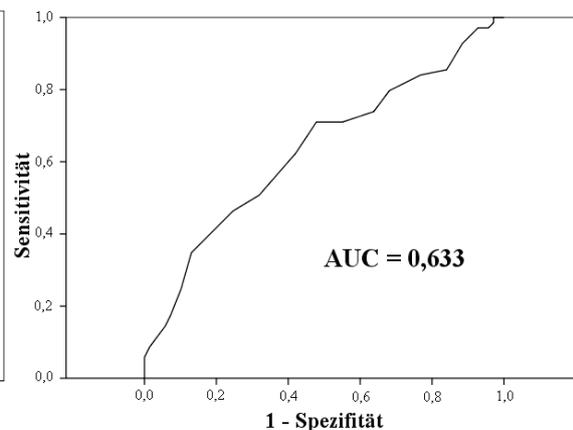


Abb. 21: ROC-Kurve Vmax rechter Ventrikel

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich bei Vmax im rechten Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p = 0,004$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,311$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p = 0,154$ im Mann-Whitney-U-Test):

Vmax rechter Ventrikel [mm/s]	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	13	14	16
Minimum	4	5	7
Maximum	27	30	45
Interquartilsabstand	7	8	6
25. Perzentil	10	11	13
75. Perzentil	17	19	19

Tabelle 6: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich Vmax rechter Ventrikel

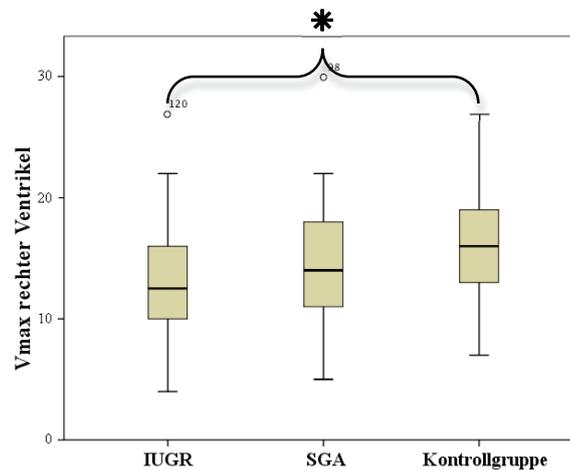


Abb. 22: Vergleich Vmax rechter Ventrikel [mm/s] in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

4.1.2.2. Peak Strain

Peak Strain linker Ventrikel

Der Peak Strain im linken Ventrikel war in der Fallgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 0,275 mit einer Sensitivität von 62,3% und einer Spezifität von 65,2%.

Peak Strain linker Ventrikel	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,24	0,30
Minimum	0,08	0,15
Maximum	0,52	0,56
Interquartilsabstand	0,14	0,13
25. Perzentil	0,18	0,25
75. Perzentil	0,32	0,38

Tabelle 7: Ergebnisse Peak Strain linker Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

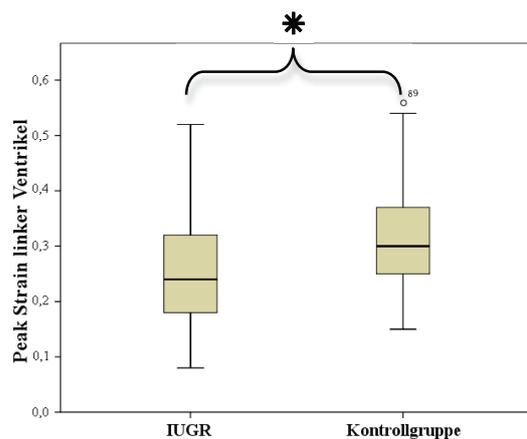


Abb. 23: Vergleich Peak Strain linker Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

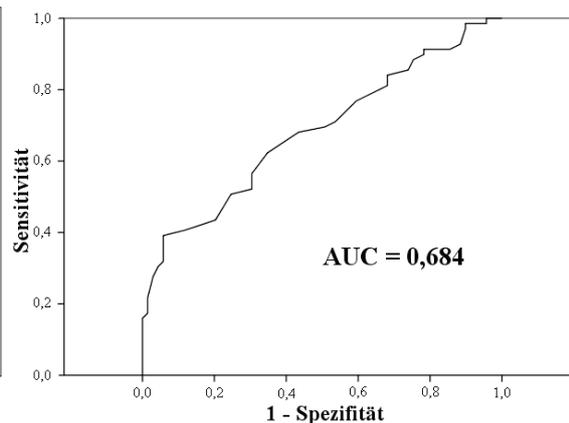


Abb. 24: ROC-Kurve Peak Strain linker Ventrikel

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich beim Peak Strain im linken Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p = 0,003$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p = 0,002$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,937$ im Mann-Whitney-U-Test):

Peak Strain linker Ventrikel	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,26	0,24	0,30
Minimum	0,08	0,10	0,15
Maximum	0,44	0,52	0,56
Interquartilsabstand	0,17	0,12	0,13
25. Perzentil	0,17	0,19	0,25
75. Perzentil	0,34	0,31	0,38

Tabelle 8: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich Peak Strain linker Ventrikel

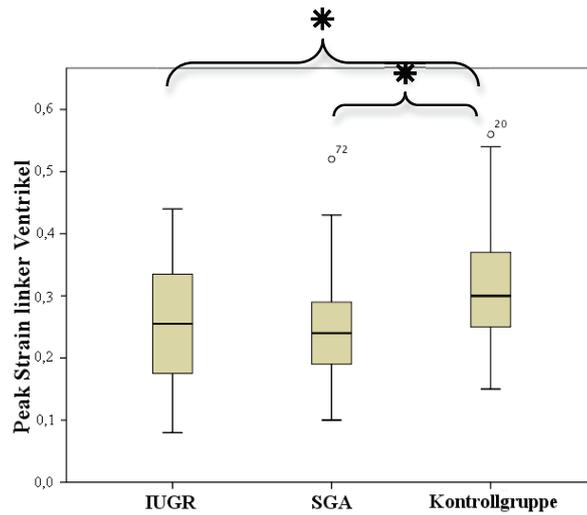


Abb. 25: Vergleich Peak Strain linker Ventrikel in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Peak Strain rechter Ventrikel

Der Peak Strain im rechten Ventrikel unterschied sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant ($p = 0,870$ im Mann-Whitney-U-Test). Auf Grund der fehlenden Signifikanz wurde hier auf die Berechnung einer ROC-Kurve verzichtet.

Peak Strain rechter Ventrikel	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,34	0,30
Minimum	0,12	0,13
Maximum	0,97	0,65
Interquartilsabstand	0,16	0,16
25. Perzentil	0,26	0,27
75. Perzentil	0,42	0,43

Tabelle 9: Ergebnisse Peak Strain rechter Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

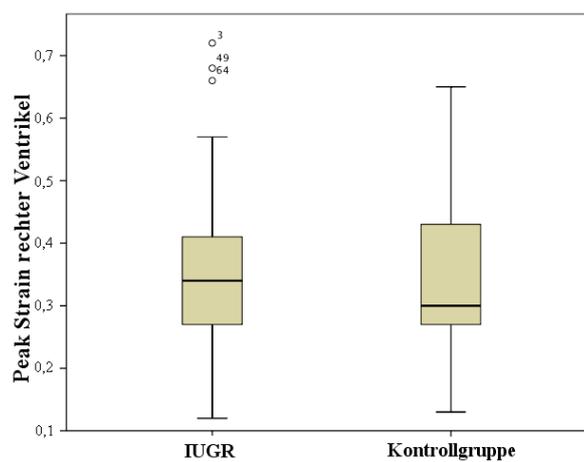


Abb. 26: Vergleich Peak Strain rechter Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich beim Peak Strain im rechten Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,011$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p = 0,201$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p = 0,060$ im Mann-Whitney-U-Test):

Peak Strain rechter Ventrikel	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,32	0,37	0,30
Minimum	0,13	0,12	0,13
Maximum	0,66	0,97	0,65
Interquartilsabstand	0,17	0,19	0,16
25. Perzentil	0,21	0,30	0,27
75. Perzentil	0,38	0,49	0,43

Tabelle 10: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich Peak Strain rechter Ventrikel

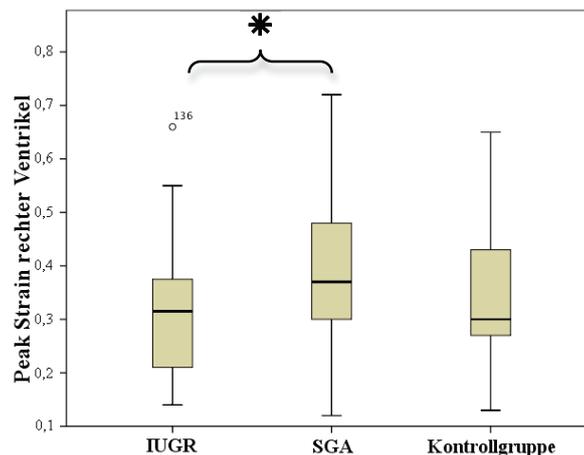


Abb. 27: Vergleich Peak Strain rechter Ventrikel in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

4.1.2.3. Dyssynchronizität

Die interventrikuläre Dyssynchronizität war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 16,5 ms mit einer Sensitivität sowie auch Spezifität von 87,0%.

Dyssynchronizität [ms]	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	46,0	8,0
Minimum	6,0	2,0
Maximum	99,0	37,0
Interquartilsabstand	39,5	6,0
25. Perzentile	22,5	6,0
75. Perzentile	62,0	12,0

Tabelle 11: Ergebnisse Dyssynchronizität in Fall- und Kontrollgruppe

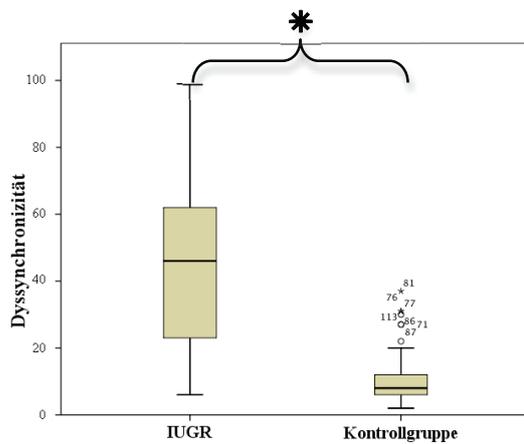


Abb. 28: Vergleich Dyssynchronizität [ms] in Fall- und Kontrollgruppe

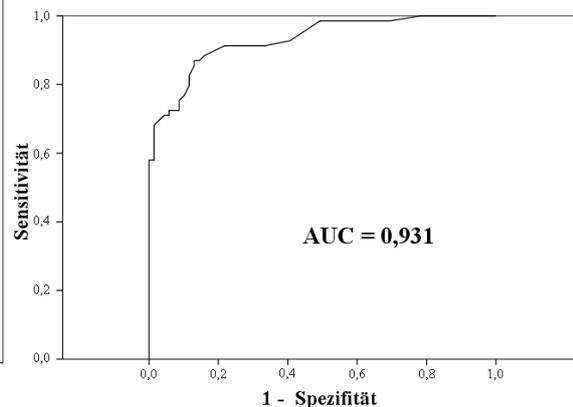


Abb. 29: ROC-Kurve Dyssynchronizität

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich bei der Dyssynchronizität ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,666$ im Mann-Whitney-U-Test).

Dyssynchronizität [ms]	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	44	46	8
Minimum	9	6	2
Maximum	91	99	37
Interquartilsabstand	41	37	6
25. Perzentil	21	27	6
75. Perzentil	62	64	12

Tabelle 12: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich Dyssynchronizität

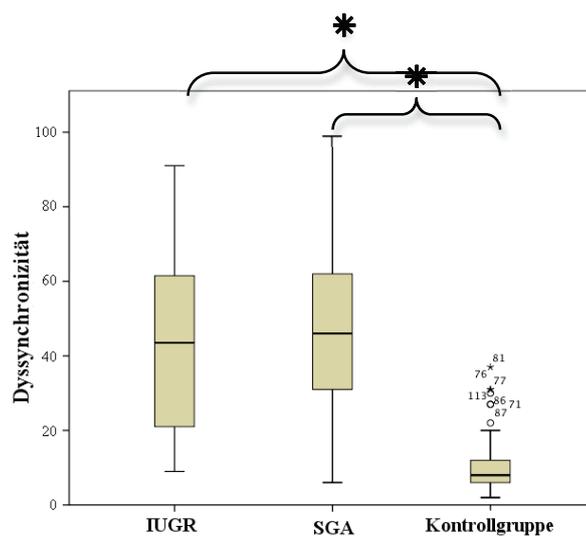


Abb. 30: Vergleich Dyssynchronizität [ms] zwischen IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

4.1.2.4. MPI'

MPI' linker Ventrikel

Der MPI' im linken Ventrikel war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 0,505 mit einer Sensitivität von 71,0% und einer Spezifität von 73,9%.

MPI' linker Ventrikel	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,6	0,4
Minimum	0,3	0,1
Maximum	1,4	0,9
Interquartilsabstand	0,2	0,2
25. Perzentil	0,5	0,3
75. Perzentil	0,7	0,5

Tabelle 13: Ergebnisse MPI' linker Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

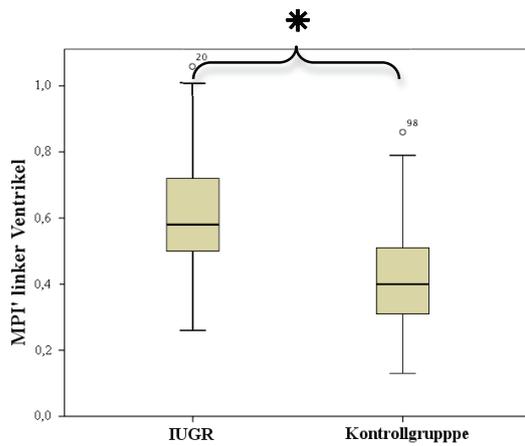


Abb. 31: Vergleich MPI' linker Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

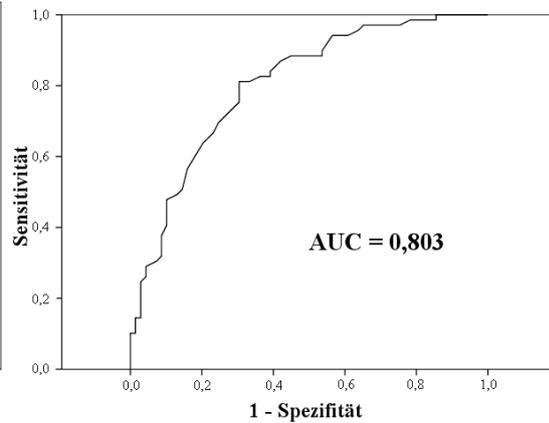


Abb. 32: ROC-Kurve MPI' linker Ventrikel

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich beim MPI' im linken Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test), jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,253$ im Mann-Whitney-U-Test).

MPI' linker Ventrikel	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,6	0,6	0,4
Minimum	0,3	0,3	0,1
Maximum	0,9	1,4	0,9
Interquartilsabstand	0,2	0,3	0,2
25. Perzentil	0,5	0,5	0,3
75. Perzentil	0,7	0,8	0,5

Tabelle 14: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich MPI' linker Ventrikel

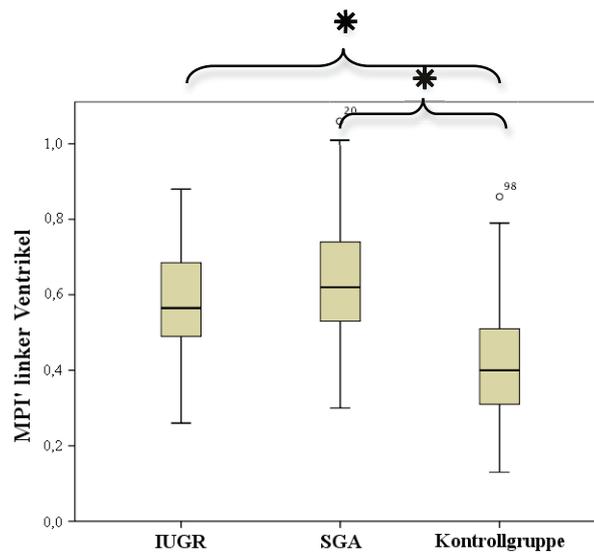


Abb. 33: Vergleich MPI' linker Ventrikel zwischen IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

MPI' rechter Ventrikel

Der MPI' im rechten Ventrikel war in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Aus der ROC-Kurve ergab sich als möglicher Cut-Off-Wert zur Differenzierung von IUGR-Feten und gesunden Feten der Wert 0,475 mit einer Sensitivität von 79,7% und einer Spezifität von 78,3%.

MPI' rechter Ventrikel	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,6	0,4
Minimum	0,2	0,2
Maximum	1,1	0,7
Interquartilsabstand	0,2	0,2
25. Perzentil	0,5	0,3
75. Perzentil	0,7	0,5

Tabelle 15: Ergebnisse MPI' rechter Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

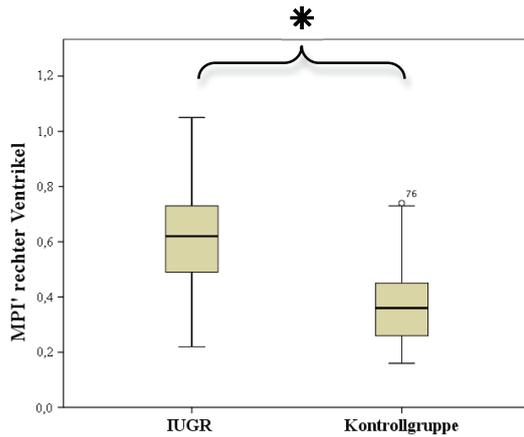


Abb. 34: Vergleich MPI' rechter Ventrikel in Fall- und Kontrollgruppe

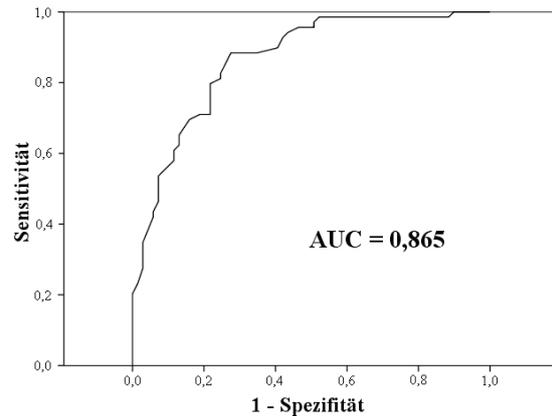


Abb. 35: ROC-Kurve MPI' rechter Ventrikel

Im 3-Gruppen-Vergleich zeigte sich beim MPI' im rechten Ventrikel ein signifikanter Unterschied zwischen IUGR- und SGA-Gruppe ($p = 0,015$ im Mann-Whitney-U-Test), zwischen IUGR- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test) und zwischen SGA- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test):

MPI' rechter Ventrikel	Gruppe		
	IUGR-Messungen (N = 40)	SGA-Messungen (N = 29)	Kontrollmessungen (N = 69)
Median	0,6	0,7	0,4
Minimum	0,3	0,2	0,2
Maximum	1,0	1,1	0,7
Interquartilsabstand	0,2	0,2	0,2
25. Perzentile	0,5	0,6	0,3
75. Perzentile	0,7	0,8	0,5

Tabelle 16: Ergebnisse 3-Gruppen-Vergleich MPI' linker Ventrikel

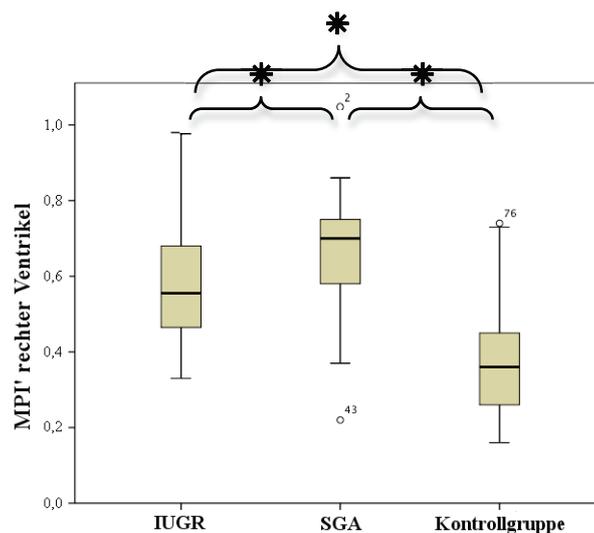


Abb. 36: Vergleich MPI' rechter Ventrikel in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

4.1.3. Blutflussdoppler-Parameter

4.1.3.1. PI AU

Die Messwerte von PI AU zeigt Tabelle 17. Der Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe war signifikant ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test).

	Gruppe			
	Fallmessungen (N = 69)		Kontrollmessungen (N = 69)	
	PI AU	PI AU MoM	PI AU	PI AU MoM
Median	1,6	1,4	1,0	0,9
Minimum	0,6	0,6	0,6	0,6
Maximum	9,9	7,9	1,6	1,3

Tabelle 17: Ergebnisse PI AU in Fall- und Kontrollgruppe, absolute Werte und MoM-Werte

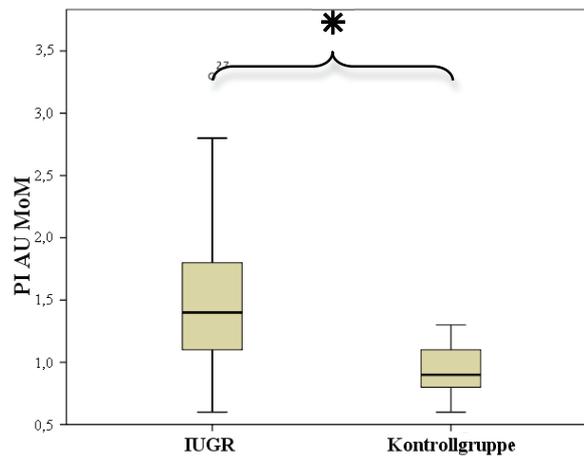


Abb. 37: Vergleich MoM-Werte PI AU in Fall- und Kontrollgruppe

Die Verteilung von PI AU auf die vier Kategorien $< 95.$ Perzentile, $\geq 95.$ Perzentile, Zero Flow und Reverse Flow stellte sich in Fall- und Kontrollgruppe folgendermaßen dar:

PI AU	Gruppe	
	Fallmessungen (N = 69)	Kontrollmessungen (N = 69)
	N (%)	N (%)
$< 95.$ Perzentile	29 (42,0)	69 (100,0)
$\geq 95.$ Perzentile	18 (26,1)	0 (0,0)
Zero Flow	12 (17,4)	0 (0,0)
Reverse Flow	10 (14,5)	0 (0,0)

Tabelle 18: Ergebnisse PI AU in Kategorien

Bei allen Feten der Kontrollgruppe lag der PI AU im Normbereich unterhalb der 95. Perzentile. Für die Fallgruppe lässt sich die Verteilung folgendermaßen graphisch darstellen:

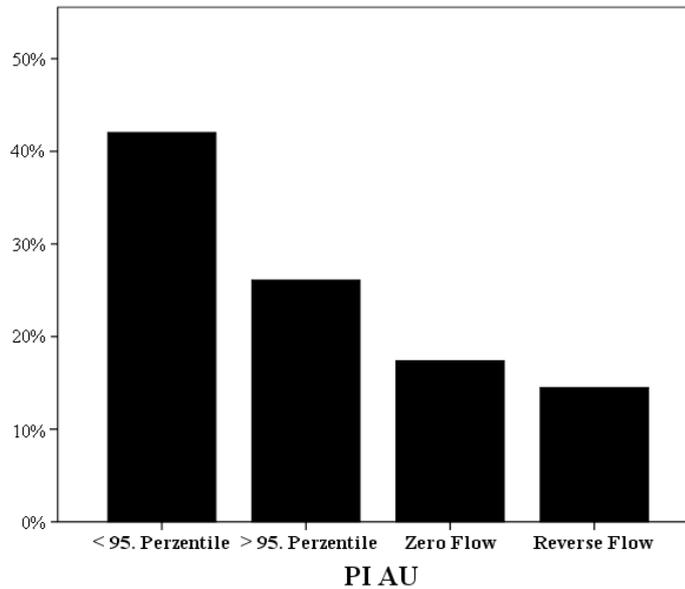


Abb. 38: Verteilung von PI AU in der Fallgruppe auf die vier Kategorien < 95. Perzentile, > 95. Perzentile, Zero Flow und Reverse Flow

4.1.3.2. PI DV

Die Ergebnisse der 59 PI DV-Messungen in der Fallgruppe (s. 3.5.2.1.) sind in Tabelle 19 dargestellt:

	PI DV Fallmessungen (N = 59)	PI DV MoM Fallmessungen (N = 59)
Median	0,7	1,2
Minimum	0,4	0,5
Maximum	3,5	6,0

Tabelle 19: Ergebnisse PI DV bei den 59 PI DV-Messungen in der Fallgruppe, absolute Werte und MoM-Werte

Die Verteilung von PI DV auf die drei Kategorien < 95. Perzentile, \geq 95. Perzentile und Reverse Flow in der Fallgruppe stellte sich folgendermaßen dar:

PI DV	Fallmessungen (N = 59) N (%)
< 95. Perzentile	34 (57,6)
\geq 95. Perzentile	23 (39,0)
Reverse Flow	2 (3,4)

Tabelle 20: Verteilung der Kategorien bei den 59 PI DV-Messungen in der Fallgruppe

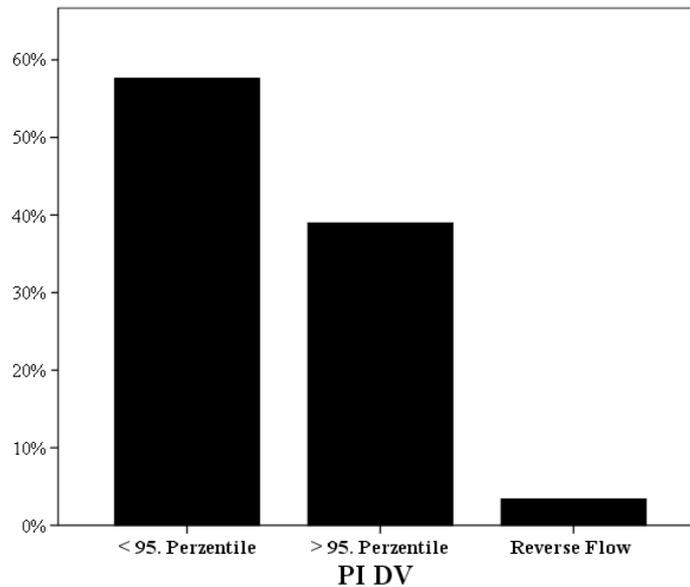


Abb. 39: Verteilung der Kategorien bei den 59 PI DV-Messungen in der Fallgruppe

4.1.3.3. ACM

Die Verteilung von ACM auf die zwei Kategorien Normalbefund und Brain sparing in der Fallgruppe bei den Feten, bei denen ACM gemessen wurde, stellte sich folgendermaßen dar:

ACM	Fallmessungen (N = 40) N (%)
Normalbefund	15 (67,5)
Brain sparing	25 (32,5)

Tabelle 21: Ergebnisse ACM in Kategorien bei den 40 ACM-Messungen in der Fallgruppe

4.1.4. Outcome

4.1.4.1. Gestationsalter bei Partus

In der Gruppe der 41 wachstumsverzögerten Feten lag das mediane Gestationsalter der Mutter zum Entbindungszeitpunkt bei 32,57 SSW mit einem Minimum von 24,57 und einem Maximum von 41,14 SSW. Bei den 69 gesunden Feten lag der Median bei 39,34 SSW mit einem Minimum von 26,00 und einem Maximum von 42,71 SSW. In der Fallgruppe war das Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test).

4.1.4.2. Geburtsmodus

Beim Geburtsmodus lag in den beiden Gruppen die folgende Verteilung vor:

Geburtsmodus	Gruppe	
	Fälle (N = 41) N (%)	Kontrollen (N = 69) N (%)
spontan	5 (12,2)	41 (59,4)
vaginaloperativ	1 (2,4)	1 (1,4)
primäre Sectio aus fetaler Indikation	21 (51,2)	15 (21,7)
primäre Sectio aus mütterlicher Indikation	7 (17,1)	7 (10,1)
sekundäre Sectio aus fetaler Indikation	2 (4,9)	5 (7,2)
sekundäre Sectio aus mütterlicher Indikation	0 (0,0)	0 (0,0)
Totgeburt	5 (12,2)	0 (0,0)

Tabelle 22: Geburtsmodus in Fall- und Kontrollgruppe

4.2. Korrelationsanalysen

4.2.1. Korrelation der TDI-Parameter mit Eigenschaften der Studienpopulation

4.2.1.1. Gestationsalter

Die Korrelationen wurden hier für Fall- und Kontrollgruppe gemeinsam untersucht, da eine Verzerrung durch unterschiedliche Gestationsalter in den beiden Gruppen auszuschließen ist: Die Kontrollen wurden ja anhand des Gestationsalters zu den Fällen gematched.

Bei Vmax und beim Peak Strain im rechten Ventrikel zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter:

Korrelation (Gestationsalter, TDI-Parameter)	Alle Messungen (N = 138)	
	p-Wert	r _s
Vmax linker Ventrikel	p < 0,001	r _s = 0,501
Vmax rechter Ventrikel	p < 0,001	r _s = 0,342
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,271	r _s = 0,094
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,001	r _s = 0,280
Dyssynchronizität	p = 0,728	r _s = -0,030
MPI' linker Ventrikel	p = 0,313	r _s = 0,086
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,121	r _s = 0,133

Tabelle 23: Übersicht Korrelation TDI-Parameter mit Gestationsalter; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman

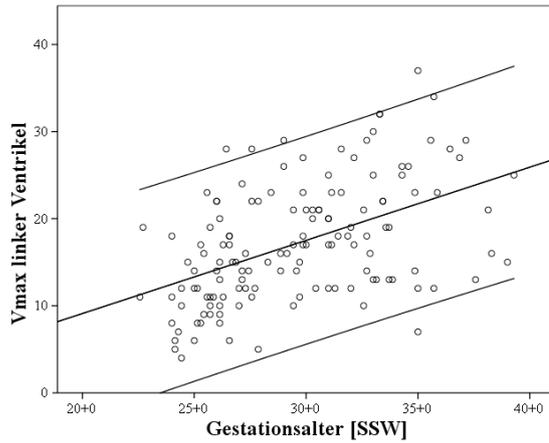


Abb. 40: Signifikant positive Korrelation zwischen Vmax im linken Ventrikel [mm/s] und Gestationsalter [SSW]

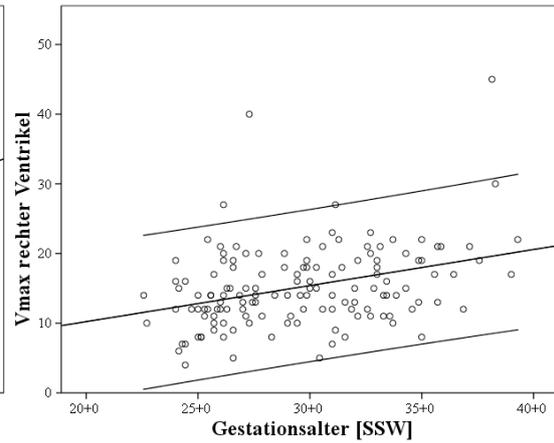


Abb. 41: Signifikant positive Korrelation zwischen Vmax im rechten Ventrikel [mm/s] und Gestationsalter [SSW]

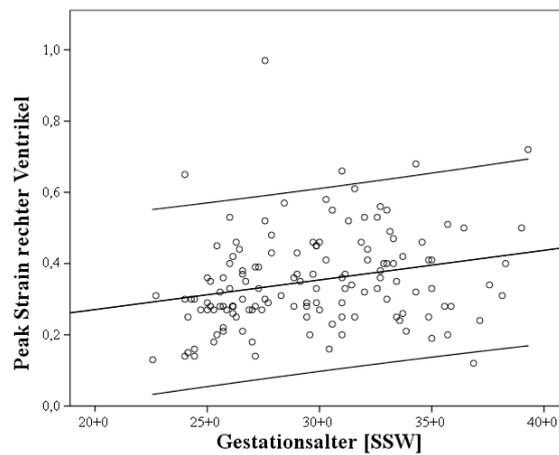


Abb. 42: Signifikant positive Korrelation zwischen Peak Strain im rechten Ventrikel und Gestationsalter [SSW]

4.2.1.2. Tage vor Partus

Hier wurden ausschließlich die Werte der Fallgruppe analysiert, da besonders das Verhalten der TDI-Parameter nahe am Geburtszeitpunkt bei den IUGR-Feten von Interesse war und viele der Messungen in der Kontrollgruppe weit vom Geburtszeitpunkt entfernt lagen.

Lediglich bei Vmax im linken Ventrikel zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der Tage zwischen Messungs- und Entbindungszeitpunkt:

Korrelation (Tage vor Partus, TDI-Parameter)	Fallmessungen (N = 69)	
	p-Wert	r_s
Vmax linker Ventrikel	p < 0,001	$r_s = 0,451$
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,392	$r_s = -0,105$
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,480	$r_s = 0,480$
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,174	$r_s = 0,166$
Dyssynchronizität	p = 0,076	$r_s = 0,215$
MPI' linker Ventrikel	p = 0,686	$r_s = -0,049$
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,674	$r_s = 0,052$

Tabelle 24: Übersicht Korrelation TDI-Parameter mit Tagen bis Partus in der Fallgruppe; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman

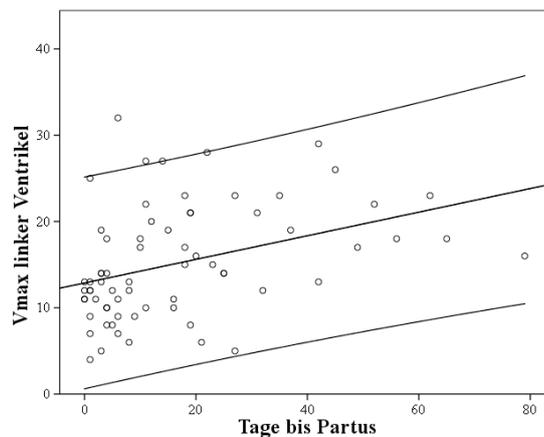


Abb. 43: Signifikant positive Korrelation zwischen Vmax im linken Ventrikel [mm/s] und Tage vor Partus in der Fallgruppe

4.2.2. Korrelation der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern

Beim PI AU erfolgte eine getrennte Analyse der Korrelationen für Fall- und Kontrollgruppe, da bei gemeinsamer Analyse auf Grund der signifikant unterschiedlichen Blutflussdoppler-Werte zwischen den beiden Gruppen die Vortäuschung einer nicht vorhandenen Korrelation möglich gewesen wäre. Bei PI DV und ACM wurden nur die Messungen eingeschlossen, bei denen auch Werte für PI DV bzw. ACM vorlagen (nur Fallgruppe). Es wurden die Korrelationen der einzelnen TDI-Parameter mit den MoM-Werten von PI AU und PI DV getestet. Zusätzlich erfolgte für die Fallgruppe die Prüfung des Zusammenhangs der TDI-Parameter mit den Kategorien von PI AU, PI DV und ACM.

4.2.2.1. PI AU

In der Fallgruppe zeigte sich bei Vmax im linken Ventrikel, beim Peak Strain im rechten Ventrikel und beim MPI' im rechten Ventrikel eine signifikante Korrelation mit der dem PI AU, in der Kontrollgruppe bei Vmax im rechten Ventrikel:

Korrelation (PI AU MoM, TDI-Parameter)	Fallmessungen (N = 69)		Kontrollmessungen (N = 69)	
	p-Wert	r _s	p-Wert	r _s
Vmax linker Ventrikel	p < 0,001	r _s = -0,426	p = 0,919	r _s = -0,012
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,259	r _s = -0,138	p = 0,045	r _s = -0,242
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,799	r _s = 0,031	p = 0,061	r _s = 0,227
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,026	r _s = -0,268	p = 0,496	r _s = -0,083
Dyssynchronizität	p = 0,570	r _s = 0,069	p = 0,726	r _s = -0,043
MPI' linker Ventrikel	p = 0,523	r _s = -0,078	p = 0,267	r _s = 0,135
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,019	r _s = -0,282	p = 0,192	r _s = 0,159

Tabelle 25: Übersicht Korrelation TDI-Parameter mit PI AU (MoM-Werte) in Fall- und Kontrollgruppe; ; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman

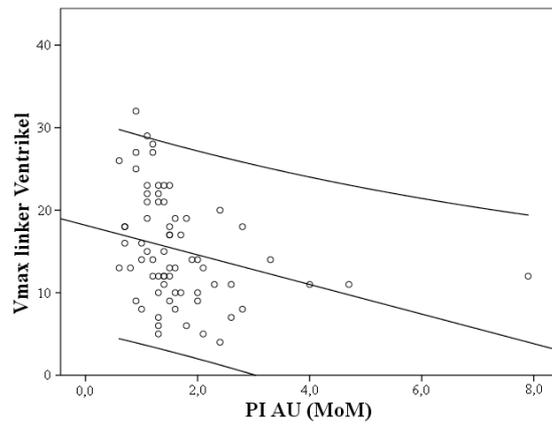


Abb. 44: Signifikant negative Korrelation zwischen Vmax im linken Ventrikel [mm/s] und PI AU (MoM-Werte) in der Fallgruppe

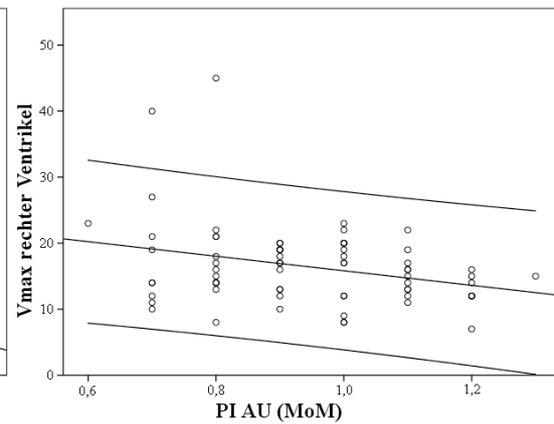


Abb. 45: Signifikant negative Korrelation zwischen Vmax im rechten Ventrikel [mm/s] und PI AU (MoM-Werte) in der Kontrollgruppe

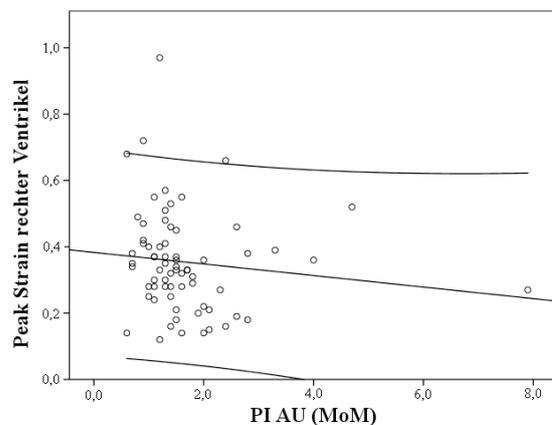


Abb. 46: Signifikant negative Korrelation zwischen Peak Strain im rechten Ventrikel und PI AU (MoM-Werte) in der Fallgruppe

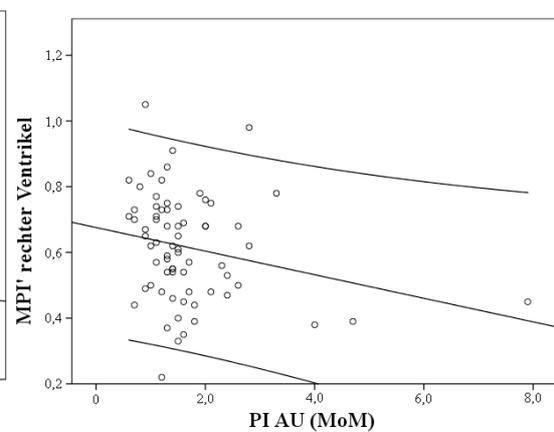


Abb. 47: Signifikant negative Korrelation zwischen MPI' im rechten Ventrikel und PI AU (MoM) in der Fallgruppe

Bei Vmax im linken Ventrikel, Peak Strain im rechten Ventrikel und MPI' im rechten Ventrikel zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit den Kategorien von PI AU in der Fallgruppe:

Zusammenhang (Kategorien PI AU, TDI-Parameter)	Fallmessungen (N = 69)
	p-Wert
Vmax linker Ventrikel	p < 0,001
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,249
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,987
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,020
Dyssynchronizität	p = 0,755
MPI' linker Ventrikel	p = 0,543
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,022

Tabelle 26: Übersicht Zusammenhang TDI-Parameter mit den Kategorien von PI AU in der Fallgruppe (Jonckheere-Terpstra-Test)

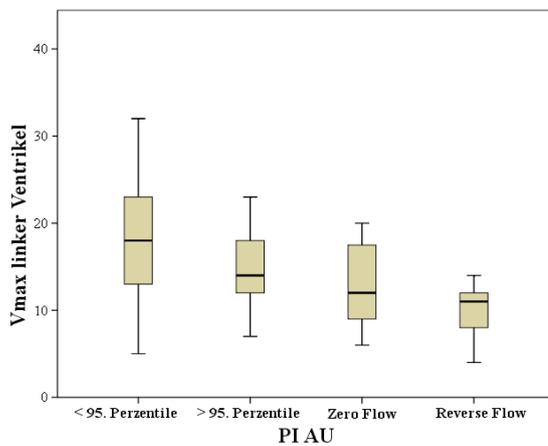


Abb. 48: Signifikanter Zusammenhang zwischen Vmax im linken Ventrikel und den Kategorien von PI AU in der Fallgruppe

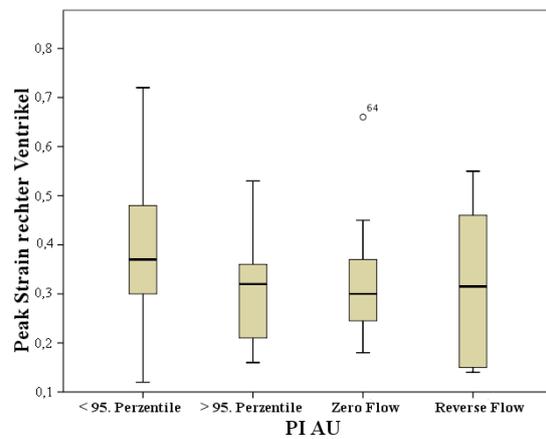


Abb. 49: Signifikanter Zusammenhang zwischen Peak Strain im rechten Ventrikel und den Kategorien von PI AU in der Fallgruppe

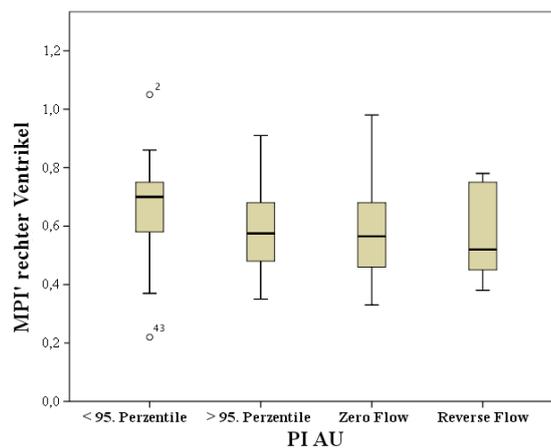


Abb. 50: Signifikanter Zusammenhang zwischen MPI' im rechten Ventrikel und den Kategorien von PI AU in der Fallgruppe

4.2.2.2. PI DV

Bei keinem der TDI-Parameter war ein signifikanter Zusammenhang mit PI DV festzustellen:

Korrelation (PI DV MoM, TDI-Parameter)	Fallmessungen (N = 59)	
	p-Wert	r_s
Vmax linker Ventrikel	p = 0,153	$r_s = -0,188$
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,156	$r_s = -0,187$
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,249	$r_s = 0,152$
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,250	$r_s = -0,152$
Dyssynchronizität	p = 0,908	$r_s = -0,015$
MPI' linker Ventrikel	p = 0,697	$r_s = -0,052$
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,514	$r_s = -0,087$

Tabelle 27: Übersicht Korrelation TDI-Parameter mit PI DV (MoM-Werte) in der Fallgruppe; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman

Bei keinem der TDI-Parameter war ein signifikanter Zusammenhang mit den Kategorien von PI DV festzustellen:

Zusammenhang (Kategorien PI DV, TDI-Parameter)	Fallmessungen PI DV (N = 59)
	p-Wert
Vmax linker Ventrikel	p = 0,167
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,059
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,255
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,915
Dyssynchronizität	p = 0,897
MPI' linker Ventrikel	p = 0,135
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,056

Tabelle 28: Übersicht Zusammenhang TDI-Parameter mit den Kategorien von PI DV in der Fallgruppe (Jonckheere-Terpstra-Test)

4.2.2.3. ACM

Bei keinem der TDI-Parameter war ein signifikanter Zusammenhang mit den Kategorien von ACM festzustellen:

Zusammenhang (Kategorien ACM, TDI-Parameter)	Fallmessungen ACM (N = 40)
	p-Wert
Vmax linker Ventrikel	p = 0,223
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,790
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,096
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,978
Dyssynchronizität	p = 0,615
MPI' linker Ventrikel	p = 0,900
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,655

Tabelle 29: Übersicht Zusammenhang TDI-Parameter mit den Kategorien von ACM in der Fallgruppe (Jonckheere-Terpstra-Test)

4.2.3. Korrelation der TDI-Parameter mit Outcomegrößen

Hier erfolgte die Korrelationsanalyse ausschließlich in der Fallgruppe, da es um die Fragestellung der Aussagekraft der TDI-Parameter bezüglich des Outcomes bei IUGR ging. Es wurde nur jeweils eine Messung pro Fall (die erste Messung) in die Berechnung eingeschlossen.

4.2.3.1. Gestationsalter bei Partus

Lediglich bei Vmax im linken Ventrikel zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter bei Partus:

Korrelation (Gestationsalter bei Partus, TDI-Parameter)	Fälle (N = 41)	
	p-Wert	r _s
Vmax linker Ventrikel	p < 0,001	r _s = 0,640
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,080	r _s = 0,277
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,417	r _s = 0,130
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,236	r _s = 0,189
Dyssynchronizität	p = 0,998	r _s = 0,000
MPI' linker Ventrikel	p = 0,509	r _s = 0,106
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,253	r _s = 0,182

Tabelle 30: Übersicht Korrelation TDI-Parameter mit Gestationsalter bei Partus in der Fallgruppe; r_s = Korrelationskoeffizient nach Spearman

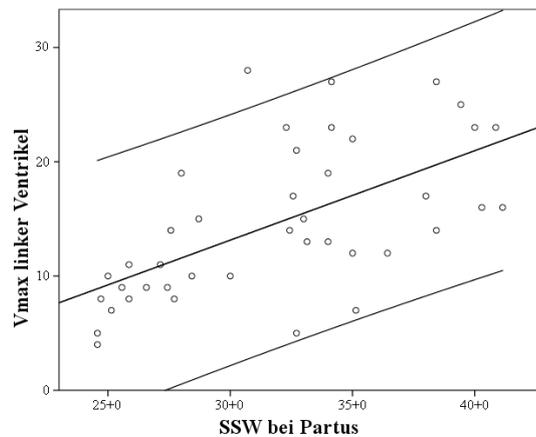


Abb. 51: Signifikant positive Korrelation zwischen Vmax im linken Ventrikel und Gestationsalter bei Partus in der Fallgruppe

4.2.3.2. Geburtsmodus

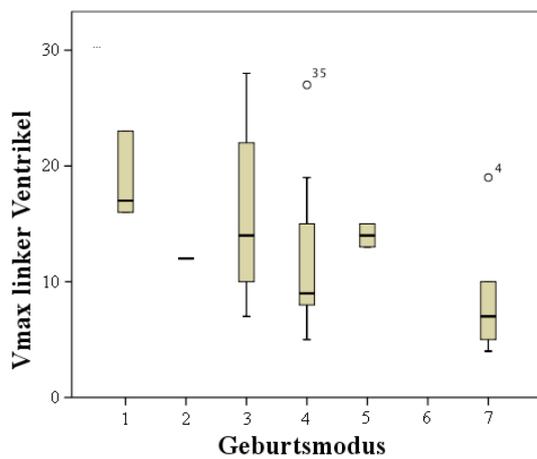
Zum Testen des Zusammenhangs zwischen den TDI-Parametern und dem in Kategorien erfassten Geburtsmodus mittels des Jonckheere-Terpstra-Tests wurde von folgender Rangfolge der Kategorien ausgegangen (Fallzahlen s. 4.1.2.2.):

1. spontan
2. vaginaloperativ
3. primäre Sectio aus fetaler Indikation
4. primäre Sectio aus mütterlicher Indikation
5. sekundäre Sectio aus fetaler Indikation
6. sekundäre Sectio aus mütterlicher Indikation
7. Totgeburt

Lediglich bei Vmax im linken und im rechten Ventrikel sowie beim Peak Strain im rechten Ventrikel zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Geburtsmodus:

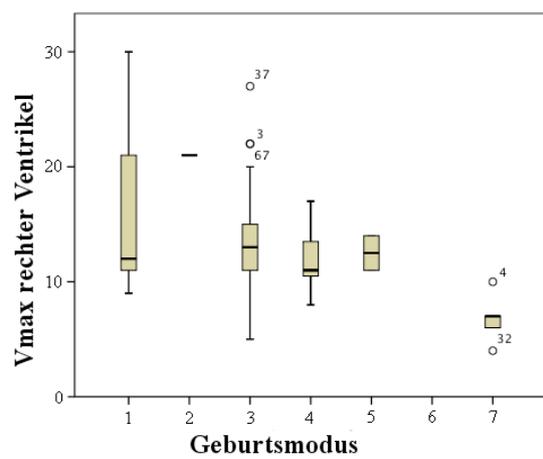
Zusammenhang (Geburtsmodus, TDI-Parameter)	Fälle (N = 41)
	p-Wert
Vmax linker Ventrikel	p = 0,006
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,004
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,817
Peak Strain rechter Ventrikel	p = 0,014
Dyssynchronizität	p = 0,422
MPI' linker Ventrikel	p = 0,789
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,724

Tabelle 31: Übersicht Zusammenhang TDI-Parameter mit Geburtsmodus in der Fallgruppe (Jonckheere-Terpstra-Test)



- 1 - spontan
- 2 - vaginaloperativ
- 3 - primäre Sectio aus fetaler Indikation
- 4 - primäre Sectio aus mütterlicher Indikation
- 5 - sekundäre Sectio aus fetaler Indikation
- 6 - sekundäre Sectio aus mütterlicher Indikation
- 7 - Totgeburt

Abb. 52: Signifikanter Zusammenhang zwischen Vmax im linken Ventrikel [mm/s] und Geburtsmodus in der Fallgruppe



- 1 - spontan
- 2 - vaginaloperativ
- 3 - primäre Sectio aus fetaler Indikation
- 4 - primäre Sectio aus mütterlicher Indikation
- 5 - sekundäre Sectio aus fetaler Indikation
- 6 - sekundäre Sectio aus mütterlicher Indikation
- 7 - Totgeburt

Abb. 53: Signifikanter Zusammenhang zwischen Vmax im rechten Ventrikel [mm/s] und Geburtsmodus in der Fallgruppe

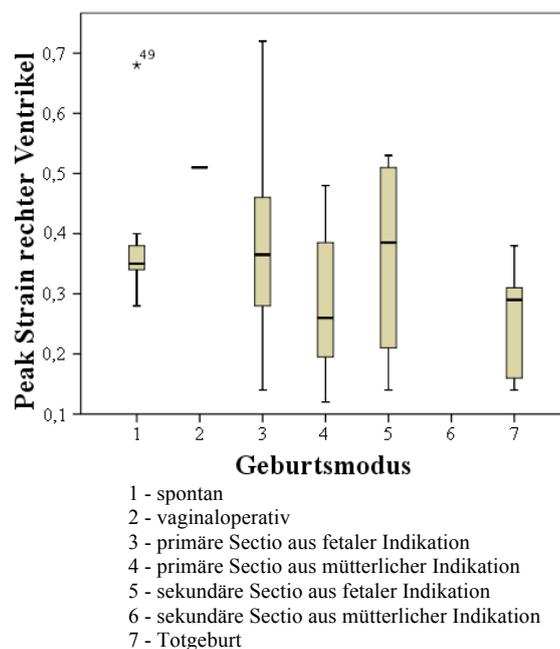


Abb. 54: Signifikanter Zusammenhang zwischen Peak Strain im rechten Ventrikel und Geburtsmodus in der Fallgruppe

4.3. Regressionsanalysen

4.3.1. Aussagekraft der TDI-Parameter zur Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe

Um zu prüfen, wie groß die Aussagekraft der einzelnen TDI-Parameter ist, um zwischen Fall- und Kontrollgruppe zu unterscheiden, wurde mit den TDI-Parametern, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe bestand, eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die geschätzte Odd's Ratio^{Standardabweichung} (OR^{SD}) gibt die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit an, dass ein IUGR-Fetus (Fallgruppe) vorliegt, pro Erhöhung um eine Standardabweichung des entsprechenden Parameters.

Es zeigten sich MPI' und Dyssynchronizität als einzige signifikant statistisch unabhängige Parameter zur Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die höchste OR^{SD} wies der Parameter Dyssynchronizität auf, gefolgt vom MPI' im rechten und dann im linken Ventrikel:

TDI-Parameter	Alle Messungen (N = 138; davon 69 Fallmessungen und 69 Kontrollmessungen)	
	p-Wert	OR ^{SD} (95%-Konfidenzintervall)
Vmax linker Ventrikel	p = 0,116	0,565 (0,277 – 1,153)
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,873	0,937 (0,437 – 2,024)
Peak Strain linker Ventrikel	p = 0,886	1,062 (0,000 – 2,423)
Dyssynchronizität	p < 0,001	10,900 (3,359 – 34,883)
MPI' linker Ventrikel	p = 0,020	2,848 (1,176 – 6,898)
MPI' rechter Ventrikel	p = 0,001	4,055 (1,780 – 9,237)

Tabelle 32: In der binär logistischen Regressionsanalyse geschätzte OR^{SD} (Erhöhung der Wahrscheinlichkeit pro Erhöhung um eine Standardabweichung des jeweiligen Parameters) für das Vorliegen eines IUGR-Fetus; Nagelkerkes R² = 0,793.

4.3.2. TDI-Parameter als Prädiktoren für das fetale Outcome

Zusätzlich wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Wert der TDI-Parameter als Prädiktoren des fetalen Outcomes bei IUGR zu prüfen. Als Zielgröße für das Outcome wurde die Frage verwendet, ob es sich um sehr Frühgeborene (very premature infants, Geburtszeitpunkt bei $\leq 32+0$ SSW) handelte oder nicht. In der Analyse wurde hier von den TDI-Parametern ausschließlich Vmax verwendet, da Vmax in der bivariaten Korrelationsanalyse als einziger Parameter eine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter bei Partus zeigte (s. 4.2.2.2). Darüber hinaus wurden die Blutflussdoppler-Parameter PI AU und PI DV in die Analyse eingeschlossen.

Für die Analyse wurde ausschließlich die Fallgruppe verwendet, und zwar mit nur jeweils einer Messung (der ersten Messung) pro Fall (N = 41). Ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen keine Messung des PI DV vorlag (8 Fälle). Somit bestand das Kollektiv für die Analyse aus 33 IUGR-Feten, von denen 17 in die Gruppe der sehr Frühgeborenen fielen und 16 bei $> 32+0$ SSW geboren waren. Die geschätzte Odd's Ratio^{Standardabweichung} (OR^{SD}) gibt die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit an, dass es zu einer Frühgeburt bis zu $32+0$ SSW kommen wird, pro Erhöhung um eine Standardabweichung des entsprechenden Parameters.

Es zeigte sich Vmax im linken Ventrikel als einziger signifikant statistisch unabhängiger Parameter zur Prädiktion einer Frühgeburt vor $32+0$ SSW:

Parameter	Fälle mit DV-Messung (N = 33, davon 17 bei $\leq 32+0$ SSW und 16 bei $> 32+0$ SSW geboren)	
	p-Wert	OR ^{SD} (95%-Konfidenzintervall)
Vmax linker Ventrikel	p = 0,016	0,186 (0,047 – 0,736)
Vmax rechter Ventrikel	p = 0,532	0,733 (0,283 – 1,897)
PI AU MoM	p = 0,278	1,708 (0,650 – 4,489)
PI DV MoM	p = 0,756	1,175 (0,423 – 3,266)

Tabelle 33: In der binär logistischen Regressionsanalyse geschätzte OR^{SD} (Erhöhung der Wahrscheinlichkeit pro Erhöhung um eine Standardabweichung des jeweiligen Parameters) für eine Frühgeburt bei $\leq 32+0$ SSW; Nagelkerkes R² = 0,479.

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

TDI-Parameter	Fallmessungen	Kontrollmessungen	P	Cut-Off
	(N = 69) \tilde{x} (IQR)	(N = 69) \tilde{x} (IQR)		
Vmax LV	14,0 (9,0) mm/s	18,0 (9,5) mm/s	0,001	16,5 mm/s
Vmax RV	13,0 (7,5) mm/s	16,0 (6,5) mm/s	0,007	14,5 mm/s
Peak Strain LV	0,24 (0,14)	0,30 (0,13)	< 0,001	0,275
Peak Strain RV	0,34 (0,16)	0,30 (0,16)	0,870	-
Dyssynchronizität	46,0 (39,5) ms	8,0 (6,0) ms	< 0,001	16,5 ms
MPI' LV	0,6 (0,2)	0,4 (0,2)	< 0,001	0,505
MPI' RV	0,6 (0,2)	0,4 (0,2)	< 0,001	0,475

Tabelle 34: Zusammenfassung der Ergebnisse der TDI-Parameter in Fall(IUGR)- und Kontrollgruppe. \tilde{x} = Median; IQR = Interquartilsabstand; ; P = p-Wert (Mann-Whitney-U-Test); Cut-Off = aus ROC-Kurve ermittelter möglicher Cut-Off-Wert zur Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe bei optimierter Sensitivität und Spezifität; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel.

TDI-Parameter	IUGR-	SGA-	Kontroll-	P (IUGR - SGA)	P (SGA - Kontrollen)	P (IUGR - Kontrollen)
	Messungen (N = 40) \tilde{x} (IQR)	Messungen (N = 29) \tilde{x} (IQR)	messungen (N = 69) \tilde{x} (IQR)			
Vmax LV	12 (7) mm/s	18 (11) mm/s	18 (10) mm/s	0,003	0,617	< 0,001
Vmax RV	13 (7) mm/s	14 (8) mm/s	16 (6) mm/s	0,311	0,154	0,004
Peak Strain LV	0,26 (0,17)	0,24 (0,12)	0,30 (0,13)	0,937	0,002	0,003
Peak Strain RV	0,32 (0,17)	0,37 (0,19)	0,30 (0,16)	0,011	0,060	0,201
Dyssynchronizität	44 (41) ms	46 (37) ms	8 (6) ms	0,666	< 0,001	< 0,001
MPI' LV	0,6 (0,2)	0,6 (0,3)	0,4 (0,2)	0,253	< 0,001	< 0,001
MPI' RV	0,6 (0,2)	0,7 (0,2)	0,4 (0,2)	0,015	< 0,001	< 0,001

Tabelle 35: Zusammenfassung der Ergebnisse der TDI-Parameter im 3-Gruppen-Vergleich zwischen IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe. \tilde{x} = Median; IQR = Interquartilsabstand; ; P = p-Wert (Mann-Whitney-U-Tst); LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel.

TDI-Parameter	Korrelationen (metrische Größen)					Zusammenhänge (kategoriale Größen) P	
	r _s (P)						
	SSW	Tage vor Partus	SSW bei Partus	PI AU			Geburtsmodus
	AM (N = 138)	FM (N = 69)	F (N = 41)	FM (N = 69)	KM (N = 69)		F (N = 41)
Vmax LV	0,501 (<0,001)	0,451 (<0,001)	0,640 (<0,001)	-0,426 (<0,001)	n.s.	0,006	
Vmax RV	0,342 (<0,001)	n.s.	n.s.	n.s.	-0,242 (0,045)	0,004	
Peak Strain LV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Peak Strain RV	0,280 (0,001)	n.s.	n.s.	-0,268 (0,026)	n.s.	0,014	
Dyssynchronizität	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
MPI' LV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
MPI' RV	n.s.	n.s.	n.s.	-0,282 (0,019)	n.s.	n.s.	

Tabelle 36: Zusammenfassung der bivariaten Korrelationsanalysen. r_s = Spearman-Korrelationskoeffizient; P = p-Wert; SSW = Gestationsalter; Tage vor Partus = Abstand in Tagen zwischen Messung und Geburtszeitpunkt; SSW bei Partus = Gestationsalter bei Partus; PI AU = Pulsatility Index A. umbilicalis; AM = alle Messungen; FM = Fallmessungen; F = Fälle; KM = Kontrollmessungen; n.s. = nicht signifikant. Zwischen den Kategorien des Ductus Venosus sowie der A. cerebri media und den TDI-Parametern wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden, daher wurden diese Parameter zugunsten der Übersichtlichkeit nicht in die Tabelle aufgenommen.

Binäre Regressionsanalysen	Stärkster unabhängiger Parameter zur Unterscheidung zwischen den beiden der Regressionsanalyse zugrunde gelegten Gruppen		
	Parameter	OR ^{SD} (95%-KI)	P
IUGR ja/nein	Dyssynchronizität	10,900 (3,359 – 34,883)	< 0,001
Frühgeburt ≤ 32+0 SSW ja/nein	Vmax linker Ventrikel	0,186 (0,047 – 0,736)	0,016

Tabelle 37: Zusammenfassung der binären Regressionsanalysen. OR^{SD} = Odd's Ratio^{Standardabweichung}, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; P = p-Wert.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methoden

5.1.1. Studiendesign und Studienkollektiv

Nach unserem Kenntnisstand der aktuellen Datenlage handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die **größte Fallzahl** unter den bislang publizierten Studien über TDI-Messungen bei IUGR-Feten (s. 2.4.6.4. und 3.2.).

Die Auswahl des Studienkollektivs bringt jedoch die folgenden **Limitationen** und Besonderheiten für die Interpretation der Ergebnisse mit sich:

5.1.1.1. Auswahl der Fallgruppe

Die für die Studie verwendete Definition von IUGR (Gewicht unterhalb der 5. Wachstumsperzentile) entspricht nicht der klinischen Standard-Definition. IUGR wird im Allgemeinen als ein pathologisches Zurückbleiben hinter dem individuellen Wachstumspotential mit einem PI AU oberhalb der 95. Perzentile definiert (s. 2.1.1.). Eine IUGR nach dieser Definition ist jedoch in Relation zur Gesamtpopulation eher selten und in vielen Fällen erfolgt eine frühe Entbindung, sodass ein danach ausgewähltes Kollektiv klein gewesen wäre: Im Zeitraum bis zum Abschluss der Studie, in dem an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster die TDI-Technik verwendet wurde (1.1.2004 - 1.5. 2010), gab es lediglich 25 Feten (40 Messungen mit einem Abstand von mindestens einer Woche) mit einer Wachstumsverzögerung $< 5.$ Perzentile in Verbindung mit einem PI AU $> 95.$ Perzentile sowie Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien. Um ein größeres Kollektiv zur Verfügung zu haben, wurden daher auch Feten, die in der allgemein gebräuchlichen Definition als SGA gelten (Gewicht $< 10.$ Perzentile und normwertiger PI AU) in die Studie aufgenommen und ein besonders niedriges Schätzwert ($< 5.$ Perzentile) als Einschlusskriterium definiert. Diese Auswahl des Studienkollektivs ist beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit anders definierten Kollektiven zu berücksichtigen. Die Daten sind nur eingeschränkt auf das Gesamtkollektiv von IUGR-Feten nach der allgemein verwendeten Definition übertragbar.

5.1.1.2. Weitere Differenzierung der Fallgruppe

Um dennoch eine detaillierte Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Gruppen der Fallgruppe zu ermöglichen, erfolgten zusätzliche Analysen mit Einteilung des Kollektivs in die drei Gruppen IUGR (mit PI AU > 95. Perzentile), **SGA** (mit normwertigem PI AU) und Kontrollgruppe. Diese Analysen lassen spezifische Aussagen über die Ergebnisse in den Gruppen der IUGR- und SGA-Feten zu. Limitierende Faktoren sind dabei die geringere Fallzahl, die unterschiedliche Größe der Gruppen und das Fehlen eines Matchings nach Gestationsalter zwischen diesen Untergruppen.

Eine Differenzierung zwischen IUGR-Feten mit und ohne **Brain Sparing** wurde in den Analysen nicht vorgenommen: Lediglich bei 40 der 69 IUGR-Messungen wurde eine Blutflussdopplersonographie der ACM durchgeführt. Von diesen lag bei 25 ein PI ACM < 5. Perzentile vor. Aufgrund dieser kleinen Fallzahl und der Unkenntnis über die ACM-Werte bei 29 Messungen entschieden wir uns gegen eine Differenzierung zwischen Feten mit und ohne Brain Sparing. Gleiches gilt für Feten mit auffälligen Dopplerwerten des **DV**. Daher können in dieser Arbeit keine spezifischen Aussagen über Feten mit Brain Sparing oder mit auffälligen venösen Dopplerwerten gemacht werden sondern lediglich über das untersuchte IUGR-Kollektiv als Ganzes.

Auch eine Unterteilung der Fallgruppe in **early-onset-** und **late-onset-IUGR** wurde nicht vorgenommen, sodass auch über diese Gruppen keine weiteren Schlüsse gezogen werden können.

5.1.1.3. Mehrfachmessungen

Bei einem Teil der Feten der Fallgruppe wurden je nach klinischer Situation in unterschiedlichen Abständen mehrere Messungen durchgeführt (s. 3.2.). Die unterschiedliche Anzahl an Messungen pro Fetus und die unterschiedlichen Abstände zwischen den Messungen führen zu inkonstanten Daten. Dies ist eine mögliche Quelle für eine Verzerrung der Ergebnisse.

5.1.1.4. Monozentrische Studie

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt. Somit war das gesamte Studienkollektiv einer gewissen Vorauswahl unterworfen und die Indikationsstellung zu den sonographischen Untersuchungen sowie die Wahl des Entbindungszeitpunkts bei den IUGR-Feten richteten sich nach dem lokal üblichen Vorgehen an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster.

5.1.1.5. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe war aus Feten zusammengesetzt, bei denen zwar bis zum Geburtszeitpunkt keine fetalen Pathologien diagnostiziert wurden, die jedoch zur über die Regelversorgung hinausgehenden spezifischen pränatalen Betreuung an die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster kamen, entweder weil sie auf Grund eines suspekten Befundes oder anamnestischer Besonderheiten überwiesen wurden oder weil die Schwangeren auf Grund anderer Probleme am Universitätsklinikum Münster in Behandlung waren. Zudem muss eingeräumt werden, dass selbst bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und unauffälliger U1-Untersuchung, welche als Kriterien für die Kontrollgruppe dienten, eine fetale Erkrankung - von besonderer Bedeutung wäre hier eine kardiale Erkrankung - nicht ausgeschlossen werden kann. Die Wahrscheinlichkeit bei gänzlich unauffälligen Befunden bis zur U1 für eine dennoch schon intrauterin relevante Herzerkrankung ist jedoch gering.

5.1.2. Durchführung der Messungen

Die Messung der TDI-Parameter erfolgte stets in gleicher Weise unter vorher festgelegten Rahmenbedingungen, um durch Unterschiede im Untersuchungsablauf bedingte Messabweichungen zu vermeiden (s. 3.2. - 3.5.).

Allgemeine zentrenübergreifende Normen für die Einstellung des Ultraschallgerätes und die Untersuchungsbedingungen bei TDI-Untersuchungen am fetalen Herzen existieren jedoch bislang nicht. Daraus folgt, dass Daten verschiedener Zentren, die unter unterschiedlichen Bedingungen, mit unterschiedlichen Geräten und Geräteeinstellungen sowie durch verschiedene Untersucher erhoben wurden, nur begrenzt miteinander vergleichbar sind. Bei den Untersuchern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster, die mit dem Gerät Typ Toshiba Aplio 80 (Toshiba Medical Systems) arbeiteten, wurde bei vorhergehenden Analysen eine geringe Intra- und Interobserver-Variabilität festgestellt (s. 3.6.). Beim Vergleich der Daten mit an anderen Zentren erhobenen Daten sei auf die ausführliche Beschreibung der Untersuchungsbedingungen und der Presettings in 3.2.-3.4. verwiesen. Um im TDI am fetalen Herzen zentrenübergreifende Vergleichswerte schaffen zu können, müssten in Zukunft standardisierte Rahmenbedingungen definiert werden. Sollte sich das Verfahren in größerem Maß in der klinischen Anwendung etablieren, wäre dies essentiell.

5.1.2.1. TDI-Technik

Im hier verwendeten **C-TDI** wird eine gute Visualisierung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erreicht, die eine exakte quantitative Darstellung der Velocity-, Strain- und Displacement-Kurven ermöglicht (s. 2.2.1). Studien mit Verwendung der PW-TDI-Technik sind mit unseren Daten nur eingeschränkt vergleichbar, da das PW-TDI die *maximalen* Gewebegeschwindigkeiten in einem vorgewählten Zielvolumen misst, während im C-TDI-Verfahren die *mittleren* Gewebegeschwindigkeiten zahlreicher kleiner Zielvolumina gemessen werden. Dadurch ergeben sich im PW-TDI deutlich höhere Velocity-Werte (152), was bei Vergleich unserer Velocity-Werte mit den von Comas et al. mittels PW-TDI erstellten Referenzwerten für Feten zu bestätigen ist (139).

5.1.2.2. Sonographische Schnittebene

Da im TDI stets nur eindimensional in Schallrichtung gemessen werden kann und so aufgrund der Anordnung der Muskelfasern im Herzen je nach Schnittebene unterschiedliche Muskelfasern den Hauptteil des Messergebnisses ausmachen (s. 2.4.6.6.), müssen Untersuchungen mit unterschiedlichen Schnitfführungen streng differenziert werden. In dieser Studie wurde der **transversale Vierkammerblick** gewählt, der den Vorteil hat, dass er beim Fetus meist problemlos einstellbar ist. Messungen im transversalen Vierkammerblick bilden insbesondere die Funktion der subepikardialen radiär verlaufenden Muskelfasern ab. Da diese Fasern schwächer ausgebildet sind als die subendokardialen longitudinalen Fasern, sind im transversalen Vierkammerblick geringere Werte der Peak Velocities zu erwarten als im longitudinalem Vierkammerblick (87). Die in dieser Studie erhobenen TDI-Parameter dürfen folglich nicht mit Daten, die in einer anderen Schnittebene erhoben wurden, verglichen werden (149). Die Ergebnisse spiegeln nur einen Teil der komplexen dreidimensionalen Bewegungen des fetalen Herzens wider.

Der longitudinale Vierkammerblick bietet den Nachteil, dass er in vielen Fällen auf Grund einer ungünstigen Lage des Fetus zum Untersuchungszeitpunkt nicht einstellbar ist (153). Daher wählten wir mit dem transversalen Vierkammerblick die Schnittebene, die am häufigsten und am einfachsten einstellbar ist, da wir die gute Realisierbarkeit von TDI-Messungen im klinischen Alltag als einen wichtigen Aspekt für die Wahl der Messbedingungen betrachten. Optimal wäre es, jede Messung sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Schnittebene durchzuführen. Dem stehen allerdings praktische Probleme wie eine ungünstige Lage des Fetus und die Zeitdauer der Untersuchung im Weg (58). Die gute Messbarkeit der Parameter und die deutlichen Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe für die Parameter V_{max} , Dyssynchronizität und MPI' in der

vorliegenden Studie zeigen im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster (52,149) eine gute Anwendbarkeit des transversalen Vierkammerblicks für kardiale TDI-Messungen beim Fetus und speziell bei IUGR-Feten.

5.1.2.3. Positionierung der ROIs

Die ROIs wurden jeweils im rechten und linken Ventrikelmyokard mittig zwischen Klappenebene und Herzspitze positioniert, wobei die genaue Platzierung im mittleren Drittel der Ventrikelwand nach dem Prinzip der Kurvenoptimierung erfolgte (s. 3.3.2).

Die **getrennte Erhebung der TDI-Parameter im rechtem und linkem Ventrikel** ist aufgrund der unterschiedlichen Funktion der beiden Ventrikel im fetalen Herzen (s. 2.3.) wichtig. Die stark erhöhte Dyssynchronizität zwischen den beiden Ventrikeln bei IUGR-Feten (s. 4.1.2.3.) zeigt, dass insbesondere auch die zeitlichen TDI-Parameter stets für rechten und linken Ventrikel getrennt untersucht werden müssen.

Mehrere Studien belegen einen deutlichen Gradienten der TDI-Velocities innerhalb des Ventrikelmyokards von basal nach apikal sowohl bei Erwachsenen (154,155), bei Kindern (62) als auch bei Feten (57). Ursächlich für diesen intraventrikulären Velocity-Gradienten könnte der Muskelfasergehalt sein, der entsprechend der Dicke des Myokards von der Herzbasis hin zu den apikalen Anteilen der Kammermuskulatur stetig abnimmt (57,156). Da all die genannten Studien im longitudinalen Vierkammerblick durchgeführt wurden, ist bislang unklar, ob dieser Sachverhalt auch für die transversale Schnittebene gilt. Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass unsere Ergebnisse mit denen von Studien, deren ROIs weiter basal oder apikal im Ventrikelmyokard lokalisiert waren, nur eingeschränkt vergleichbar sind. Hier zeigt sich die Notwendigkeit standardisierter Messbedingungen.

Auch die Positionierung der ROIs nach **Kurvenoptimierung** wird nicht in allen bislang vorliegenden TDI-Studien angewandt. Dies beeinträchtigt ebenfalls die Vergleichbarkeit, da bei Kurvenoptimierung mit höheren Werten zu rechnen ist.

Ergebnisse anderer Studien an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster haben in den Ventrikelwänden größere systolische Peaks des Strain als im Septum gezeigt (157); insbesondere die in der transversalen Schnittebene repräsentierte radiäre Komponente der Bewegung und Verformung scheint laut Pavlopoulos et al. septal nicht gut erkennbar zu sein (58,158). Daher verzichteten wir auf einen Messpunkt im Ventrikelseptum und wählten ausschließlich die **Seitenwände der Ventrikel** als Messpunkte.

Die erst nachträgliche Auswahl der ROIs im **Offline-Modus** ist ein Vorteil des C-TDI gegenüber dem PW-TDI. Die ROIs konnten so ohne zeitlichen Druck positioniert werden, was eine bessere Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ermöglicht.

Ziel war die Platzierung der ROIs **mittig im Ventrikelmyokard zwischen Endokard und Epikard**. Es ist jedoch anzunehmen, dass es nicht immer gelang, die ROIs exakt mittig zu platzieren, da die Platzierung rein optisch erfolgte. Dies könnte aufgrund der unterschiedlichen Faserverläufe der Myokardschichten zu einer Datenvariabilität führen (149).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass bei jeder Studie genau zu beachten ist, wo die ROIs positioniert wurden und Vergleiche mit anderen Studien und deren Ergebnissen aufgrund fehlender Standardisierung der ROI-Positionierung stets unter Einschränkung gesehen werden müssen.

5.1.2.4. Zeitliche Auflösung

Maßgeblich für die zeitliche Auflösung des TDI ist die **Frame Rate** (s. 2.2.1). Die in dieser Studie erzielten Frame Rates lagen zwischen 88 fps und 188 fps mit einem Median von 130 fps (s. 4.1.1.3). Daraus ergibt sich die zeitliche Auflösung aus folgender Formel:

$$\text{Zeitliche Auflösung} = 1000/\text{frame rate} \quad [\text{ms}]$$

Danach liegt die zeitliche Auflösung in dieser Studie zwischen 5,3 ms und 11,4 ms, mit einem Median von 7,7 ms. Dies erscheint ausreichend, da sich aus einer Abweichung von 7,7 ms keine bekannte klinische Relevanz ergibt. Im Erwachsenenbereich werden für eine optimale zeitliche Auflösung Frame Rates von mindestens 70-100 fps empfohlen (159,160). Unsere mediane Frame Rate lag folglich deutlich über den Anforderungen für die adulte Echokardiographie. In der Pränataldiagnostik gelten jedoch aufgrund der im Vergleich zum Erwachsenen höheren Herzfrequenz und der sehr viel kleineren Zielorgangröße besondere Anforderungen an die zeitliche Auflösung (52,88). Hier rät die aktuelle Literatur zu bis zu 200 fps (58,90). Bei einer mittleren Herzfrequenz bei Feten von ca. 140 bpm (161,162) erscheint unsere Frame Rate jedoch sowohl für die verlässliche Bestimmung von Amplituden als auch von Zeitintervallen beim Fetus angemessen. In der vorliegenden Studie waren sogar die sehr kurzen und schnellen Myokardbewegungen der isovolumetrischen Phasen gut darzustellen (s. 3.5.1.4.), was für eine gute zeitliche Auflösung spricht (57).

5.1.2.5. Insonationswinkel

Eine der wichtigsten Störgrößen für TDI-Messungen ist der Insonationswinkel, da ausschließlich die in Schallrichtung liegenden Muskelfasern in die Messung einfließen (s. 5.1.2.2.). Bei zu starker Abweichung des Schalleinfalls von der Bewegungsrichtung des

Myokards (im Fall unserer Messung die radiäre Kontraktion) kommt es zu falsch niedrigen Werten von Strain, Velocity und Displacement. In unserer Studie wurde durch die Begrenzung des Abweichwinkels des Schalleinfalls zur Bewegungsrichtung der zu messenden Wand auf $< 15^\circ$, was einem maximalen Messfehler von 3% entspricht, sowie zusätzlich durch eine automatische Winkelkorrektur in der Offline-Datenanalyse mittels TDIQ-Software, der durch den Insonationswinkel bedingte Messfehler minimal gehalten. Bei einem Großteil der Messungen lag der Insonationswinkel sogar bei annähernd 0° . Daher scheint für die vorliegenden Messungen der Winkelfehler vernachlässigbar zu sein.

Winkelabhängig sind ausschließlich die Kurvenamplituden der TDI-Parameter, nicht jedoch zeitliche Größen. Dies spricht für die gute Eignung der rein zeitlichen Parameter MPI' und Dyssynchronizität für eine breite, standardisierte Anwendung, da Unterschiede der Schnittebene und des Insonationswinkels hier keinen Einfluss auf die Werte haben (149).

5.1.2.6. Bewegungsartefakte

Durch Translationsbewegungen des gesamten Herzens wie z.B. fetale Bewegungen, Atembewegungen oder die Pulsation der mütterlichen Aorta kann es zu Messungenauigkeiten kommen (87). Auch durch regionale Faktoren wie die Bewegung umliegender Herzwandabschnitte mit der Folge einer passiven Mitbewegung können die Untersuchungsparameter beeinflusst werden (136,137,163).

Durch Durchführung der Untersuchung während fetaler Ruhephasen ohne fetale Bewegungen einschließlich Atembewegungen wurde versucht, die dadurch verursachten Bewegungsartefakte zu minimieren. Die übrigen Bewegungseinflüsse lassen sich jedoch nicht vermeiden (52).

5.1.2.7. Messbarkeit und Auswahl der Parameter

Vorherige Auswertungen von kardialen TDI-Untersuchungen bei Feten an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikum Münster haben eine gute und reproduzierbare Messbarkeit der Modi Velocity, Strain und Displacement (52,57) sowie wie der Zeitintervalle MPI' (131) und Dyssynchronizität (144) bei gesunden Feten gezeigt (53,149). Die vorliegende Studie baut auf diesen Erfahrungen auf, die die genannten TDI-Parameter auch für die Anwendung bei Feten mit möglicher kardialer Dysfunktion geeignet erscheinen lassen. Für Velocity und MPI' haben vorherige Studien bereits Unterschiede zwischen IUGR- und gesunden Feten gezeigt (1,4). Wir maßen erstmals die TDI-Parameter Strain und Dyssynchronizität bei IUGR-Feten.

Es ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie kein direkter Parameter der diastolischen Herzfunktion gemessen wurde und über diese somit keine Aussage getroffen werden kann.

Hierzu sei auf Messungen der E/A-Ratio und E'/A'-Ratio bei IUGR-Feten bei (2-4,83,96-98,164) verwiesen. Die Ergebnisse dieser Studien bezüglich der diastolischen Funktion bei IUGR-Feten fielen jedoch weniger deutlich aus als bisherige Ergebnisse bezüglich der systolischen Funktion. Systolische oder globale Parameter erscheinen bislang insgesamt geeigneter zur Beurteilung der Herzfunktion bei IUGR-Feten.

Es kann zusammengefasst werden, dass die Messungen der TDI-Parameter durch die vorherige Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Datenanalyse trotz der anspruchsvollen Anforderungen an Messungen am fetalen Herzen präzise durchgeführt werden konnten und eine akzeptable Messgenauigkeit erreicht wurde. Die technischen Limitationen des TDI sind jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Insbesondere beschreiben die hier vorgestellten Ergebnisse stets nur einen eindimensionalen Anteil der komplexen myokardialen Bewegungsmuster.

5.1.3. Statistik

Da ein großer Anteil der TDI-Daten keine Normalverteilung aufwies (s. 3.6.) und häufig einzelne Ausreißer zu verzeichnen waren, mussten Median und Interquartilsabstand als Lage- und Streuungsmaß sowie Rangsummentests zum Testen von Unterschieden zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test) sowie für die Korrelationsanalysen (Korrelationskoeffizient nach Spearman) verwendet werden. Aufgrund seiner schwächeren Voraussetzungen ist ein Rangsummentest im Vergleich zu parametrischen Testverfahren wie dem t-Test robuster, besitzt aber eine geringere Trennschärfe ($1-\beta$), was in seltenen Fällen zu einer fälschlichen Beibehaltung der Nullhypothese führen kann (150).

Die Cut-Off-Werte der ROC-Kurven sind lediglich als Annäherung an mögliche verwendbare Werte zu sehen, um so mehr, als für die absoluten Werte ohnehin nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben ist (s. 5.1.1. und 5.1.2.). Statt gleich hoher Sensitivität und Spezifität wäre je nach klinischer Verwendung gegebenenfalls entweder Sensitivität oder Spezifität zu erhöhen. Bei Anwendung als Screeningverfahren auf IUGR mit kardialer Dysfunktion wäre beispielsweise eine hohe Sensitivität wünschenswert, bei Anwendung als diagnostisches Mittel für die Entscheidung über eine frühzeitige Entbindung dagegen eine hohe Spezifität. Darüber hinaus wäre bei einer klinischen Anwendung die Prävalenz der IUGR in dem Kollektiv, in dem die Messungen durchgeführt werden, zu beachten: Durch das Studiendesign mit Matched Pairs liegt den von uns durchgeführten Analysen eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 0,5 für IUGR- und gesunde Feten zugrunde,

was nicht der Verteilung in der Realität entspricht. Eine höhere Prävalenz gesunder Feten in der Realität könnte zu einer erhöhten Anzahl falsch-positiver Testergebnisse führen.

Für die bivariaten Tests ist der Stichprobenumfang der Studie von 69 Messungen pro Gruppe angemessen. Für die durchgeführten multivariaten Testverfahren - den Jonckheere-Terpstra-Test und insbesondere die Regressionsanalysen - wäre ein größerer Stichprobenumfang wünschenswert gewesen. Dies war jedoch aufgrund der Voraussetzungen für das Studienkollektiv (s. 5.1.1) nicht möglich. Daher sind die Ergebnisse dieser Tests nur unter Einschränkung verwertbar.

5.1.4. Mögliche Störfaktoren

5.1.4.1. Gestationsalter

Durch das Matching der beiden Gruppen nach Gestationsalter wurde das Gestationsalter als möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse beim Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe eliminiert. Es ist jedoch im Hinblick auf die absoluten Ergebnisse zu beachten, dass das Gestationsalter der Studienpopulation zwischen 22+4 und 39+2 SSW lag und somit eine große Spanne aufwies. Die Werte der TDI-Parameter wurden nicht Gestationsalter-adaptiert angegeben.

Im Einklang mit vielen anderen TDI-Studien beim Fetus war in den vorliegenden Daten ein Anstieg der Peak Velocities im rechten und linken Ventrikel im Schwangerschaftsverlauf zu verzeichnen (87-90,132,133,137-139).

Auch der Peak Strain im rechten Ventrikel korrelierte positiv mit dem Gestationsalter (s. 4.2.1.1.). Die bisherigen Studienergebnisse zur Entwicklung des Strain im Schwangerschaftsverlauf sind kontrovers: Die Messungen von Di Salvo et al. (137) ergaben einen Anstieg des Peak Strain mit dem Gestationsalter, Perles et al. hingegen stellten keine signifikante Korrelation fest (138). Da sich die Werte des Peak Strain im rechten Ventrikel zwischen Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden (s. 4.1.2.2.) und der Peak Strain sich insgesamt als am wenigsten brauchbarer Parameter darstellte (s. 5.2.1.2.), ist das Gestationsalter als Störgröße für die absoluten Werte hier ohnehin wenig relevant und es ist unwahrscheinlich, dass ein im Schwangerschaftsverlauf ansteigender Peak Strain im rechten Ventrikel ein Spezifikum von IUGR-Feten ist.

Das Gestationsalter spielt somit keine Rolle für das Ergebnis beim Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe, muss aber im Hinblick auf die absoluten Werte insbesondere der Velocities beachtet werden.

5.1.4.2. Fetales Gewicht

Neben der Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigten Comas et al., dass die TDI-Velocities positiv mit dem fetalen Gewicht korrelieren (139). Obgleich bei IUGR-Feten das Herz in Relation zum Körpergewicht größer ist als bei gesunden Feten, ist dennoch infolge des deutlich geringeren Gewichts von einer kleineren Herzgröße von IUGR-Feten im Vergleich zu gesunden Feten bei gleichem Gestationsalter auszugehen (165,166). Dies hat zur Folge, dass in der vorliegenden Studie aufgrund fehlender Adaptation der Werte nach fetalem Gewicht nicht differenziert werden kann, ob veränderte Amplituden der TDI-Parameter durch eine geringere Herzgröße zu begründen sind oder unabhängig von der Größe eine Dysfunktion des Myokards darstellen. In ihren Messungen bei IUGR-Feten fanden Comas et al. auch nach Gewichtsadaptation erniedrigte E-, A- und S-Wellen im rechten und linken Ventrikel (4). Sie zeigten damit, dass bei IUGR auch unabhängig vom Gewicht erniedrigte kardiale Velocities bestehen. Das lässt vermuten, dass auch unsere Ergebnisse nicht ausschließlich durch die Herzgröße bedingt sind, sondern tatsächlich pathophysiologische Vorgänge im Myokard widerspiegeln.

Für die zeitlichen Parameter Dyssynchronizität und MPI' ist ein Einfluss der Herzgröße nicht bekannt. Die in den zeitlichen Parametern gefundenen deutlichen Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigen somit, dass bei IUGR-Feten kardiale Auffälligkeiten vorhanden sind, die nicht ausschließlich auf Größenunterschieden beruhen können.

5.1.4.3. Herzfrequenz

Der Einfluss der Herzfrequenz auf die TDI-Parameter ist bisher nur in wenigen Studien berücksichtigt worden. So berichten Yu et al. und Burns et al. bei Erwachsenen über die Beeinflussung der diastolischen, nicht jedoch der systolischen Velocities durch die Herzfrequenz (167,168), wobei Yu et al. eine positive, Burns et al. eine negative Korrelation der diastolischen Velocities mit der Herzfrequenz beschreiben. Die Ergebnisse von Quintana et al. lassen vermuten, dass Velocity und Displacement sowohl durch einen Anstieg der Herzfrequenz als auch durch eine sympathische Aktivierung der Kardiomyozyten positiv beeinflusst werden (169). Der intraindividuelle Einfluss der Herzzykluslänge auf den Strain ist hingegen nur unter experimentell induzierter Tachykardie im Tierversuch geprüft worden (170). Die Steigerung der Herzfrequenz von 120 auf 180 bpm bewirkte dabei eine Verringerung der myokardialen Verformung von 0.6 ± 0.04 auf 0.36 ± 0.02 .

Bei Kindern wurde mit dem altersphysiologischen Sinken der Herzfrequenz ein Anstieg des systolischen und diastolischen Strain und der Strain Rate sowie der systolischen und diastolischen Velocities beobachtet (171,172). Boettler et. al. führen dies auf die zunehmende Druckbelastung im Myokard durch den Anstieg des Schlagvolumens zurück. Eidem et al. berechneten, dass hierbei die wichtigsten statistisch unabhängigen Parameter das Alter sowie Parameter des kardialen Wachstums sind und die Herzfrequenz unabhängig von diesen Größen nur eine geringe Rolle für die TDI-Parameter spielt. In differenzierten Analysen kamen Roberson et al. zu dem Ergebnis, dass die Herzfrequenz für die A-Welle der Velocity die wichtigste unabhängige Einflussgröße ist, während für E- und S- Welle das Alter die größte Rolle spielt. Für den MPI' waren ausschließlich Alter und Körperoberfläche signifikant unabhängige Einflussgrößen, die Herzfrequenz zeigte keinen signifikant unabhängigen Einfluss (57,173).

Beim Fetus ist bekannt, dass die Herzfrequenz im Schwangerschaftsverlauf sinkt (132,174). Dieser mögliche Einflussfaktor wurde in der vorliegenden Studie durch das Matching der zwei Gruppen nach Gestationsalter eliminiert. Differenzierte Untersuchungen zum Einfluss der Herzfrequenz auf die TDI-Parameter beim Fetus fehlen jedoch bislang. Analysen in der Studie von Perles et al. ergaben, dass alle von ihnen gemessenen TDI-Parameter Velocity, Strain und Strain Rate beim Fetus herzfrequenzunabhängig waren (138). Eine Promotionsarbeit an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster ergab eine lediglich minimale Beeinflussung von Velocity und Displacement durch die Herzfrequenz mit Ausnahme der diastolischen Velocities, welche stärker von der Herzfrequenz beeinflusst wurden (57). Für die zeitlichen Parameter MPI' und Dyssynchronizität erscheint ein möglicher Zusammenhang mit der Herzfrequenz deutlich relevanter als für die Amplitudengrößen. Dies ist jedoch bislang nicht untersucht worden. In den meisten TDI-Studien beim Fetus wird lediglich das Gestationsalter als Einflussgröße beschrieben und die Herzfrequenz nicht berücksichtigt (133,143). In Orientierung an diesen Studien und angesichts bislang geringer Evidenz für die Herzfrequenz als unabhängige Einflussgröße auf die TDI-Parameter beschränkten wir uns in der vorliegenden Studie ebenfalls auf die Berücksichtigung des Gestationsalters als Einflussgröße. Dies ist akzeptabel, da die Studie nicht der Normwerterstellung dient (s. 5.1.2.) und die Fallzahl für eine grundlegende Aussage über die Herzfrequenz als möglichen Einflussfaktor auf die TDI-Parameter zu gering ist. In Zukunft wären weitere Studien notwendig, die sich speziell mit dem Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und den einzelnen TDI-Parametern beim Fetus beschäftigen.

Über die absoluten Werte der Herzfrequenz bei IUGR-Feten im gesamten Schwangerschaftsverlauf ist ebenfalls wenig bekannt. Man weiß, dass Feten auf starke Hypoxie mit einer Bradykardie reagieren (84). Es fehlen jedoch Untersuchungen darüber, ob daraus insgesamt eine verminderte durchschnittliche Herzfrequenz bei IUGR-Feten im Vergleich zu gesunden Feten resultiert. Bislang ist lediglich eine verminderte Herzfrequenz-Variabilität bei IUGR-Feten belegt (93). Van den Wijngaard et al. fanden zudem eine negative Korrelation zwischen PI der fetalen Aorta, A. carotis interna sowie A. umbilicalis und der fetalen Herzfrequenz bei gesunden und wachstumsverzögerten Feten (175). Aus dieser unklaren Datenlage bezüglich der Herzfrequenz bei IUGR-Feten ergibt sich, dass Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz zwischen Fall- und Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie nicht auszuschließen sind und daher eine mögliche nicht berücksichtigte Einflussgröße auf die Ergebnisse darstellen. Um darüber klare Aussagen treffen zu können wären zunächst weitere Studien über die durchschnittliche Herzfrequenz bei IUGR-Feten im Vergleich zu gesunden Feten notwendig.

Auf Grund dieser möglichen Einflussgrößen sind durch die Studie ausschließlich vergleichende Aussagen zwischen IUGR- und Kontrollgruppe möglich. Die Studie dient nicht der Erstellung von Normwerten. Für Gestationsalter- und Schätzwicht-adaptierte Referenzwerte für die TDI-Parameter Vmax, MPI' und E'/A'-Ratio beim Fetus sei auf Chan et al. (Gestationsalter-adaptiert) (133) und Comas et al. (Gestationsalter- und Schätzwicht-adaptiert) (139) verwiesen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Hinblick auf die eingangs gestellten Fragen diskutiert werden (s. 1.2.).

5.2.1. Unterschiede der TDI-Parameter zwischen Fall- und Kontrollgruppe

5.2.1.1. Vmax

Sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel fanden wir bei den IUGR-Feten signifikant geringere maximale systolische Velocities als in der Kontrollgruppe. Dies passt zu den Ergebnissen der Studien mit kleineren IUGR-Kollektiven und Messung im longitudinalen Vierkammerblick von Larsen et al. (1) und Comas et al. (4): Larsen et al. maßen geringere S-Wellen im linken, nicht jedoch im rechten Ventrikel bei IUGR-Feten mit Brain Sparing im Vergleich zur Kontrollgruppe. Comas et al. fanden auch nach Gewichtsadaptation erniedrigte E-, A- und S-Wellen im rechten und linken Ventrikel bei IUGR-Feten. Mit Berücksichtigung dieser beiden Studien und unserer Ergebnisse kann somit von einer systolischen Funktionseinschränkung des rechten und linken Ventrikelmyokards bei Feten mit IUGR ausgegangen werden. Dies passt zur bereits vor längerer Zeit beschriebenen Verminderung der Ejektionskraft in der Blutflussechokardiographie bei IUGR-Feten (176). Die TDI-Technik deckt mit der Verminderung der Kontraktionsgeschwindigkeit die korrespondierenden Vorgänge im Myokard auf.

Die absoluten Vmax-Werte waren aus den in 5.1.2.1. beschriebenen Gründen deutlich niedriger als die von Comas et al. im PW-TDI aufgestellten Normwerte für Feten (139). Auch im Vergleich zu Nii et al., die wie wir das C-TDI verwendeten, maßen wir etwas niedrigere Velocities (90). Dies ist wahrscheinlich auf unsere Messung im transversalen Vierkammerblick zurückzuführen (s. 5.1.2.2.).

Sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe fanden wir höhere Vmax-Werte im linken als im rechten Ventrikel. Dies erscheint angesichts des höheren Schlagvolumens des rechten Ventrikels beim Fetus (s. 2.3.1.) zunächst nicht plausibel. Bei den meisten vorhergehenden TDI-Studien beim Fetus wurden im rechten Ventrikel höhere Velocities beschrieben als im linken (4,90,133). In der Studie von Paladini et al., die wie wir den transversalen Vierkammerblick verwendeten, waren hingegen die systolischen Velocities im linken Ventrikel größer als im rechten (87). Eine Erklärung könnte in den Unterschieden des Faserverlaufs beider Ventrikelwände zu finden sein. Die freie Wand des linken Ventrikels besteht Gorcsan et al. zufolge in den mittleren Myokardschichten hauptsächlich aus zirkulär verlaufenden Muskelfasern, während die Wand des rechten Ventrikels insgesamt eher durch längsverlaufende Faserzüge geprägt ist (177). Dies könnte durch das Überwiegen der radiären Kontraktion im linken Ventrikel im transversalen Vierkammerblick zu höheren Velocities im linken im Vergleich zum rechten Ventrikel führen. Diese Hypothese stützen

auch die Ergebnisse von Jantzen, die unter ähnlichen Messbedingungen wie in unserer Studie im longitudinalen Vierkammerblick höhere Velocities im rechten Ventrikel ergaben (57).

Im **3-Gruppen-Vergleich** lagen die Vmax-Werte der SGA-Gruppe jeweils zwischen denen der anderen beiden Gruppen, wobei nur im linken Ventrikel signifikante Unterschiede zu den anderen beiden Gruppen feststellbar waren. Dies passt zu den Ergebnissen von Comas et al., die ebenfalls bei SGA-Feten mit normwertigem PI AU erniedrigte E- und A-Wellen im PW-TDI maßen (100). Es lässt sich die These aufstellen, dass bei einem Teil der SGA-Feten mit normwertigem PI AU schon pathophysiologische Vorgänge stattfinden und dass eine subklinische kardiale Dysfunktion vorliegt, für die die TDI-Velocity und andere TDI-Parameter als Frühmarker dienen könnten (s. 5.2.4.2.).

5.2.1.2. Peak Strain

Die vorliegende Studie ist, soweit uns bekannt, die erste Studie mit Strain-Messungen bei IUGR-Feten. Im linken Ventrikel fanden wir in der IUGR-Gruppe signifikant geringere Peak Strain-Werte als in der Kontrollgruppe. Im rechten Ventrikel war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die absoluten Peak Strain-Werte in der Kontrollgruppe korrelieren gut mit den von Perles et al. bei 98 gesunden Feten gemessenen Werten (138). Perles et al. maßen jedoch einen signifikant geringeren Peak Strain im linken gegenüber dem rechten Ventrikel, was in unseren Messungen nicht bestätigt werden kann.

Der Peak Strain zeigte in unseren Analysen im rechten, nicht jedoch im linken Ventrikel eine signifikant positive Korrelation mit dem Gestationsalter. In den bisher durchgeführten Studien ist die Frage, ob der Strain im Schwangerschaftsverlauf ansteigt, kontrovers (s. 5.1.4.1.). Auch unsere Ergebnisse können nicht eindeutig zur Klärung dieser Frage beitragen. Für die Plausibilität eines Anstiegs des Peak Strain im Schwangerschaftsverlauf sprechen die Steigerung des Auswurfvolumens und die Steigerung der E'/A'-Ratio mit steigendem Gestationsalter, die auf eine Verbesserung der myokardialen Dehnbarkeit hinweisen könnte.

Im **3-Gruppen-Vergleich** fand sich beim Peak Strain im linken Ventrikel in der SGA-Gruppe kein signifikanter Unterschied zur IUGR-Gruppe, aber signifikant geringere Werte als in der Kontrollgruppe. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei SGA-Feten die Dehnbarkeit des Myokards bereits eine ähnliche Beeinträchtigung aufweist wie bei manifester IUGR. Da jedoch im rechten Ventrikel in der SGA-Gruppe höhere Werte als in IUGR- und Kontrollgruppe gemessen wurden, bleibt diese Hypothese fraglich. Insgesamt sind die Ergebnisse des Peak Strain in der SGA-Gruppe nicht klar zu deuten.

Der Strain ist kein alleiniges Maß für die Kontraktilität des Myokards sondern wird in besonderem Maße vom Füllungszustand der Ventrikel, vom Preload und Afterload und von der Dehnbarkeit des Myokards beeinflusst (136). Weidemann et al. kamen im Tierversuch zu dem Ergebnis, dass der Peak Strain (gemessen wurde der Natural Strain) am meisten mit Veränderungen des Auswurfvolumens korreliert und damit stärker mit Veränderungen der Hämodynamik als mit Vorgängen im Myokard selbst in Verbindung steht (170). Beim Fetus ist davon auszugehen, dass darüber hinaus auch Wachstums- und Reifungsprozesse des Myokards einen Einfluss auf den Strain haben. Da über diese Prozesse bislang wenig bekannt ist, sind definitive Aussagen über die Ursachen veränderter Peak Strain-Werte anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Der erhöhte Afterload des rechten und der sinkende Afterload des linken Ventrikels bei IUGR-Feten mit Brain Sparing (s. 2.1.3.2.) könnten jedoch Einfluss auf den Peak Strain des jeweiligen Ventrikels haben. Hier liegt eine mögliche Ursache für den fehlenden Unterschied des Peak Strain zwischen Fall- und Kontrollgruppe im rechten Ventrikel. Auch Veränderungen der Auswurfvolumina der beiden Ventrikel könnten sich auf den Strain auswirken. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht bei allen Feten der Fallgruppe ein Brain Sparing vorlag (s. 5.1.1.2.). Daher sind die hämodynamischen Veränderungen im Rahmen des Brain Sparing eher schlecht als alleiniges Erklärungsmuster für veränderte Peak Strain-Werte in der IUGR-Gruppe geeignet. Insgesamt ist zu vermuten, dass mehrere verschiedene hämodynamische, myokardiale und reifungsassoziierte Faktoren in komplexer Weise den Peak Strain beeinflussen. Dies könnte die uneindeutigen Ergebnisse unserer Messungen und die limitierte Interpretierbarkeit erklären.

Insgesamt ergaben vorherige TDI-Strain-Messungen beim Fetus eine geringere Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate als für die Velocity (137). Als neue Option zur Strain-Messung werden aktuell Speckle Tracking-Techniken erforscht (178) (s. 5.4.). In unserer Studie waren die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe von den vier gemessenen TDI-Parametern beim Peak Strain am geringsten und im 3-Gruppen-Vergleich nicht klar interpretierbar. Dies könnte entweder bedeuten, dass der Peak Strain sich bei IUGR-Feten nicht deutlich von gesunden Feten unterscheidet, dass multiple Einflussfaktoren sich gegenseitig aufheben oder es könnte grundsätzlich durch eine schlechte Reproduzierbarkeit von Strain-Messungen in der Anwendung beim Fetus begründet sein. Obwohl sich mittels TDI gemessener Strain und Strain Rate beim Erwachsenen als nützliche diagnostische Parameter bei Kardiomyopathien herausgestellt haben (179,180), scheint der Peak Strain im TDI beim Fetus und im Speziellen bei IUGR-Feten den anderen in unserer Studie gemessenen Parametern unterlegen.

5.2.1.3. Dyssynchronizität

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die interventrikuläre Dyssynchronizität bei IUGR-Feten untersucht. Die Messungen ergaben eine signifikant höhere Dyssynchronizität in der IUGR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem großen Abstand zwischen den Werten beider Gruppen. Somit konnte erstmals gezeigt werden, dass bei IUGR-Feten die mechanische Herzaktion der beiden Ventrikel im Vergleich zu gesunden Feten deutlich dyssynchroner abläuft. Das Maximum der Dyssynchronizität in der IUGR-Gruppe lag dabei bei 99 ms, was bei einer Herzfrequenz von 140 bpm und damit einer Herzzyklusdauer von ca. 0,4 s ca. $\frac{1}{4}$ eines Herzzyklus entspräche. Der Median der Dyssynchronizität in der IUGR-Gruppe von 46 ms entspräche ca. $\frac{1}{9}$ eines durchschnittlichen fetalen Herzzyklus. Die gemessenen Differenzen zwischen rechtem und linkem Ventrikel in der IUGR-Gruppe sind also beträchtlich.

Beim Erwachsenen wurden bereits einige Erkenntnisse über die kardiale Dyssynchronizität gewonnen: Bei abnormer elektrischer Erregungsleitung aufgrund ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathien kann es zur Abweichung vom physiologischen Ablauf der Kontraktion kommen. Asynchrone Wandbewegungen tragen zu einer Verminderung der Ejektionsfraktion bei. Die Analyse der Synchronizität des mechanischen Kontraktionsablaufs der beiden Ventrikel als Ganzes (interventrikulär) als auch von einzelnen Wandbereichen innerhalb eines Ventrikels (intraventrikulär) mittels TDI hat in der Erwachsenenherzkardiologie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, chronischer Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie zu einer objektiveren Diagnostik, zu einer verlässlicheren Therapieplanung und zur Therapiekontrolle einer kardialen Resynchronisationstherapie geführt. Dabei ist diese Methode sensitiver als die Analyse elektrischer Zeitintervalle mittels EKG (52,181-185). Die interventrikuläre Dyssynchronizität bei Erwachsenen wird meist als Differenz von > 40 ms zwischen Kontraktion des rechten und linken Ventrikels definiert (186) und kann entweder durch den zeitlichen Abstand zwischen der Öffnung von Pulmonal- und Aortenklappe oder anhand festgelegter Punkte in den TDI-Kurven bestimmt werden (184). Bei Linksherzinsuffizienz und Linksschenkelblock wurde bei Erwachsenen eine erhöhte interventrikuläre Dyssynchronizität mit Verzögerung des linken nach dem rechten Ventrikel gemessen (187). Bei Jugendlichen und Erwachsenen nach operativ therapierter Fallot'scher Tetralogie mit unterschiedlich ausgeprägter rechtsventrikulärer Dysfunktion stellten Mueller et al. ebenfalls eine erhöhte interventrikuläre Dyssynchronizität fest, die mit der rechtsventrikulären Dysfunktion korrelierte (188) und durch eine Verzögerung des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken entstand. So scheint die isolierte Störung der

elektrischen Erregung eines Ventrikels ein wichtiger pathophysiologischer Faktor für die Entstehung einer interventrikulären Dyssynchronizität zu sein.

Die für Erwachsene gewonnenen Ergebnisse können nicht ohne Weiteres auf den Fetus übertragen werden: Die deutlich höhere Herzfrequenz macht andere Cut-Off-Werte erforderlich. Aufgrund der spezifischen fetalen Kreislauflage und der Reifungsvorgänge in Myokard und Leitungsbahnen ist zudem unbekannt, ob der beim Erwachsenen gefundene Zusammenhang zwischen Schenkelblock und Dyssynchronizität bei Insuffizienz eines Ventrikels für den Fetus überhaupt Gültigkeit besitzt. Chao et al. brachten einen erhöhten MPI bei Hydrops fetalis mit einer intraventrikulär dyssynchronen Herzaktion infolge myokardialer Ischämie in Verbindung (189). Zur Messung der interventrikulären Dyssynchronizität bei menschlichen Feten sind uns bislang lediglich zwei Veröffentlichungen bekannt, beide von der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster: In einer Promotionsarbeit stellte Nordloh 2009 eine gute Messbarkeit der Dyssynchronizität im M-Mode und in TDI-Displacement-Kurven fest (52). Schmitz et al. veröffentlichten 2007 als Kongressbeitrag Messergebnisse der interventrikulären Dyssynchronizität in den TDI-Velocity- und Displacement-Kurven bei Feten mit Rechtsherzbelastung durch kongenitale Herzvitien und einer Kontrollgruppe gesunder Feten (144). Sie fanden eine signifikant erhöhte Dyssynchronizität bei Feten mit Rechtsherzbelastung. Die Messung der Dyssynchronizität in den Displacement-Kurven wies dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität auf. Aufgrund dieser Erfahrungen wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Displacement-Kurven zur Messung der Dyssynchronizität verwendet. In beiden genannten Veröffentlichungen wurde wie in den Messungen der vorliegenden Arbeit ausschließlich der Betrag und nicht die Richtung der Dyssynchronizität erhoben. Daher sind spezifische Schlüsse auf pathophysiologische Vorgänge in einem oder beiden Ventrikeln aus den derzeit vorliegenden Daten für den Fetus nicht möglich. Es kann lediglich festgestellt werden, dass ein dyssynchron schlagendes Herz sowohl bei klinisch manifesten kardialen Funktionsstörungen vorhanden ist als auch ein sensibles Zeichen für subklinische kardiale Probleme zu sein scheint. Ob sie durch Störungen der Erregungsleitung oder durch andere bisher unbekannte Mechanismen entsteht, bleibt zunächst ungeklärt.

Im **3-Gruppen-Vergleich** lagen auch die Werte der SGA-Gruppe im selben Bereich wie die der IUGR-Gruppe und unterschieden sich ebenso deutlich von der Kontrollgruppe. Dies zeigt im Einklang mit den Ergebnissen zur V_{max} (s. 5.2.1.1.), dass schon vor Veränderung der konventionellen Blutflussdoppler-Parameter Veränderungen der Herzfunktion auftreten und stützt weiter die These, dass es sich bei einem großen Teil der SGA-Feten um Vorstufen der IUGR handeln könnte. Die interventrikuläre Dyssynchronizität könnte somit klinisch als

Frühmarker für eine kardiale Dysfunktion bei SGA-Feten von großer Relevanz sein. Die Anwendung müsste in weiteren Studien überprüft werden. Der von uns errechnete Cut-Off-Wert von 16,5 ms besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität. Da bislang Studien mit großen Kollektiven bei gesunden Feten und Normwerte für die interventrikuläre Dyssynchronizität beim Fetus fehlen, ist dieser Cut-Off-Wert zum jetzigen Zeitpunkt nicht für die klinische Anwendung geeignet.

In unseren Messungen zeigte die Dyssynchronizität keine Korrelation mit dem Gestationsalter. Da es sich um eine rein zeitliche Größe handelt, ist sie nicht winkelabhängig. Sollten die Ergebnisse von Yu et al. (167) beim Erwachsenen auf den Fetus übertragbar sein, ist sie zudem unabhängig von der Herzfrequenz. Diese Eigenschaften machen die Dyssynchronizität zu einer sehr robusten Größe, bei der für andere TDI-Parameter am fetalen Herzen störende Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden müssen. Nach Bank et al. weist die Messung der Dyssynchronizität in der Erwachsenenherzkardiologie nur eine minimale Interobserver-Variabilität auf (184). Die Anwendung ist schnell und einfach durchzuführen. Die, wenn auch kleinen, Abstände der Maxima der Displacement-Kurven sind mit wenig möglichen Fehlerquellen behaftet. Eine automatisierte Messung ist denkbar. Dies spricht für eine gute klinische Praktikabilität der Messung der interventrikulären Dyssynchronizität am fetalen Herzen. Weitere Studien mit gesunden und kranken Feten, eine Normwörterstellung für Feten, die Erhebung des Zusammenhangs mit dem langfristigen Outcome und eine weitere Erforschung der pathophysiologischen Vorgänge wären notwendig, um die klinische Anwendbarkeit und Bedeutung zu prüfen.

5.2.1.4. MPI'

Sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel fanden wir bei den IUGR-Feten einen signifikant höheren MPI' als in der Kontrollgruppe. Der MPI' ist ein zusammengesetzter zeitlicher Parameter zur Beurteilung der globalen Herzfunktion, der in der Anwendung sowohl beim Erwachsenen (s. 2.2.3.1.) als auch beim Fetus (s. 2.4.6.) bereits etabliert ist. Gestationsalter- und gewichtsadaptierte Normwerte für gesunde Feten sind erstellt worden. Die in der vorliegenden Studie gemessenen absoluten Werte in der Kontrollgruppe korrelieren gut mit den von Comas et al. für Feten erstellten Normwerten (139).

Im Gegensatz zu Tsutsumi et al., die über eine negative Korrelation des mittels Blutflussechokardiographie gemessenen MPI mit dem Gestationsalter berichteten (110), Hernandez-Andrade et al., in deren Daten ein leichter Anstieg des linksventrikulären Blutfluss-MPI mit steigendem Gestationsalter zu verzeichnen war (190) und Comas et al.,

die einen Anstieg des linksventrikulären MPI' im Schwangerschaftsverlauf fanden (139), konnten wir keine Korrelation des MPI' mit dem Gestationsalter feststellen.

Ein erhöhter MPI' entsteht durch eine Verlängerung von ICT und/oder IRT und/oder durch eine Verkürzung der ET. Er ist somit ein kombinierter Marker für systolische und diastolische kardiale Funktionsstörungen: Eine systolische Dysfunktion verursacht eine Verlängerung der ICT und eine Verkürzung der ET, eine diastolische Dysfunktion verursacht eine Verlängerung der IRT (s. 2.4.2.4.).

Der höhere MPI' bei IUGR-Feten passt zu den Ergebnissen von Comas et al., die bei 25 IUGR-Feten mittels PW-TDI signifikant höhere MPI'-Werte an Mitral- und Trikuspidalklappe sowie im interventrikulären Septum maßen als in der Kontrollgruppe (4). Die Unterschiede blieben auch nach Adaptation an Gestationsalter und fetales Gewicht signifikant. Dabei war der mittels TDI gemessene MPI' sensitiver auf Unterschiede zwischen IUGR- und gesunden Feten als der MPI aus der Blutflussdopplersonographie. Mittels Blutflussdopplersonographie ist bereits in mehreren Studien ein erhöhter MPI bei Feten mit kardialer Dysfunktion verschiedener Ursachen (110-113) und bei IUGR-Feten (96,110,191) gezeigt worden. Die von uns gemessenen Werte korrelieren sowohl in der Kontroll- als auch in der IUGR-Gruppe gut mit den von Comas et al. gemessenen Werten. Aoki et al. maßen einen erhöhten MPI' bei Feten mit Herzinsuffizienz (143). Ein erhöhter MPI' scheint ein Maß für die Einschränkung der globalen kardialen Funktion zu sein. Unsere Studie und die Studie von Comas et al. belegen einen erhöhten MPI' bei IUGR-Feten.

Im **3-Gruppen-Vergleich** fanden wir in beiden Ventrikeln ähnlich hohe oder sogar leicht höhere MPI'-Werte in der SGA-Gruppe im Vergleich zur IUGR-Gruppe und signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit mehreren Studien, die gezeigt haben, dass der MPI bzw. der MPI' bereits in frühen Stadien der IUGR erhöht ist (4,96,110,192). Auch bei SGA-Feten mit normwertigem Doppler der A. umbilicalis berichteten Comas et al. bereits über erhöhte MPI'-Werte (100). Zusammen mit den Ergebnissen bei Velocities und Dyssynchronizität ergeben unsere MPI'-Daten so ein konsistentes Bild einer globalen wie regionalen kardialen Dysfunktion bei IUGR sowie auch bei einem großen Teil der SGA-Feten. Der MPI' scheint dabei ebenfalls ein Frühmarker zu sein.

Der MPI' ist somit ein kombinierter Marker der systolischen und diastolischen Herzfunktion, der bislang eine reproduzierbare Messbarkeit mit ähnlichen Werten auch bei unterschiedlichen Messbedingungen gezeigt hat. Wie die Dyssynchronizität ist er nicht winkelabhängig und daher weniger fehleranfällig als die Velocity. In den Untersuchungen von Tei et al. war der MPI unabhängig von der Herzfrequenz (193). Gegenüber dem in der

Blutflussdopplersonographie gemessenen MPI bietet der mittels TDI gemessene MPI' den Vorteil, dass ICT, IRT und ET in einem einzigen Herzzyklus gemessen werden können und eine unterschiedliche Länge der verwendeten Herzzyklen als Störfaktor entfällt. Der MPI' ist jedoch ein unspezifischer Parameter, der lediglich die globale Herzfunktion beurteilt (s. 2.4.3.4.) und keine Aussagen über die Art der kardialen Dysfunktion und über die regionale Myokardfunktion zulässt. Mit seiner reproduzierbaren Messbarkeit scheint er gut für die Anwendung beim Fetus geeignet zu sein. Klinisch könnte er als Frühmarker für eine globale kardiale Dysfunktion bei IUGR und SGA in Frage kommen. Weitere Studien über die pathophysiologischen Konsequenzen einer so detektierten kardialen Dysfunktion und über das langfristige Outcome wären notwendig um die Relevanz erhöhter MPI'-Werte für das klinische Vorgehen bei IUGR- und SGA-Feten zu prüfen.

5.2.2. Korrelation der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern

Die Blutflussdoppler-Werte der A. umbilicalis, des Ductus venosus und der A. cerebri media sind derzeit die klinischen Standard-Parameter zur Einschätzung und Überwachung des Zustands eines IUGR-Fetus (s. 2.1.4.2. und 2.1.5.2.). In den Korrelationsanalysen der TDI-Parameter mit den Blutflussdoppler-Parametern untersuchten wir die Rolle der TDI-Parameter im Bezug auf die gängige klinische Praxis und auf die dort vorgenommene Beurteilung des Schweregrads der IUGR.

Bei den untersuchten IUGR-Feten fanden wir eine signifikant negative Korrelation von Vmax im linken Ventrikel, Peak Strain im rechten Ventrikel und MPI' im rechten Ventrikel mit den MoM-Werten sowie auch mit den vier Kategorien des **PI AU** (s. 4.2.2.1.). Am deutlichsten war die Korrelation bei Vmax im linken Ventrikel. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Larsen et al., die bei IUGR-Feten mit Brain Sparing und einem Schätzwicht < 2,5. Perzentile ebenfalls eine signifikant negative Korrelation zwischen der systolischen Peak Velocity im linken Ventrikel und dem PI AU fanden (1). Für die anderen Parameter waren die Korrelationen lediglich schwach, sodass eine klinische Relevanz eher zu verneinen ist. Crispi et al. zeigten bei IUGR-Feten einen deutlichen Anstieg des mittels Blutflussdoppler gemessenen MPI mit Anstieg des PI AU (96), was die Plausibilität der schwach negativen Korrelation des MPI' mit dem PI AU in unseren Daten in Frage stellt. Für die Dyssynchronizität fand sich keine Korrelation mit dem PI AU.

Für **PI DV** und **ACM** fand sich mit keinem der gemessenen TDI-Parameter eine signifikante Korrelation (s. 4.2.2.2. und 4.2.2.3.). Bei Vmax im rechten Ventrikel und beim MPI' im

rechten Ventrikel lag der Zusammenhang mit den Kategorien von PI DV knapp unterhalb der Signifikanzgrenze. Diese Ergebnisse stehen ebenfalls in Einklang mit denen von Larsen et al., die für die systolische Peak Velocity keine signifikante Korrelation mit PI DV und PI ACM in ihrem IUGR-Kollektiv fanden (1). Sowohl bei Larsen et al. als auch in unseren Ergebnissen ist jedoch die kleine Fallzahl ein limitierender Faktor. Dies gilt in unseren Messungen insbesondere für die ACM, da diese ausschließlich in Kategorien und nur in 40 der 69 IUGR-Messungen erhoben wurde.

Zusammen mit den bereits diskutierten Ergebnissen im 3-Gruppenvergleich die SGA-Gruppe betreffend sprechen die Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit den Blutflussdoppler-Parametern am ehesten dafür, dass die meisten der gemessenen TDI-Parameter, insbesondere die Dyssynchronizität und der MPI', bereits in frühen Stadien der IUGR bzw. auch schon bei SGA-Feten verändert sind und im weiteren Verlauf eher konstant bleiben. Veränderungen der TDI-Parameter scheinen also aufzutreten, bevor sich die mittels Blutflussdopplersonographie messbaren hämodynamischen Veränderungen im fetalen Kreislauf manifestieren. Als einzigen Parameter, der sich beim Übergang von SGA zu IUGR bzw. mit zunehmendem Schweregrad der IUGR eindeutig weiter verändert, konnten wir die Vmax im linken Ventrikel identifizieren.

5.2.3. TDI-Parameter und fetales Outcome

5.2.3.1. Frühgeburt

Das Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt ist der wichtigste Einflussfaktor auf die neonatale Morbidität und Mortalität bei IUGR-Feten (s. 2.1.5.3.). In unseren Korrelationsanalysen zeigte allein Vmax im linken Ventrikel eine signifikant positive Korrelation mit dem Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0,640$ handelt es sich hier um eine hohe Korrelation. Bei Vmax im rechten Ventrikel lag die Korrelation knapp unterhalb der Signifikanzgrenze. Ein möglicher Störfaktor in dieser Analyse könnte sein, dass Feten mit late-onset-IUGR, die erst spät ihre erste Messung erhielten und nahe am Termin geboren wurden, aufgrund des gestationsalterbedingten Anstiegs der Vmax möglicherweise höhere Vmax-Werte aufwiesen als Feten mit early-onset-IUGR, die ihre erste Messung bereits in einer frühen SSW erhielten (s. 2.1.3.). Dies könnte eine zu hohe Korrelation vortäuschen. Darüber hinaus kommt auch eine unterschiedliche Pathophysiologie von early-onset- und late-onset-IUGR, wie sie von Baschat et al. angenommen wird (26), als Ursache der Korrelation in Betracht. Die fehlende

Differenzierung zwischen diesen beiden IUGR-Formen stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar.

Die Regressionsanalyse bezogen auf die Prädiktion einer Frühgeburt $\leq 32+0$ SSW (very premature infants) ergab Vmax im linken Ventrikel als einzigen signifikant unabhängigen Prädiktor von allen erhobenen TDI- und Blutflussdoppler-Parametern (s. 4.3.2.) mit $OR^{SD} = 0,186$. Mit Nagelkerkes R^2 von nahezu 50% erreicht das Modell eine akzeptable, jedoch nicht überragende Vorhersagbarkeit des Zielereignisses. Aufgrund der Beschränkung auf die Fallgruppe, des Einschlusses von lediglich einer Messung pro Fetus und des Ausschlusses von Messungen ohne Erhebung des PI DV basiert diese Regressionsanalyse auf einer geringen Fallzahl ($N = 33$). Aus diesem Grund sind ihre Ergebnisse kritisch zu bewerten. Insbesondere ist es möglich, dass weitere möglicherweise als Prädiktoren relevante Parameter aufgrund der geringen Fallzahl unterhalb der Signifikanzgrenze blieben.

5.2.3.2. Geburtsmodus

Einen signifikanten Zusammenhang mit den von uns erhobenen Kategorien des Geburtsmodus (s. 4.2.3.2.) fanden wir bei Vmax im rechten und linken Ventrikel sowie beim Peak Strain im rechten Ventrikel: Niedrige maximale Velocities bzw. ein niedriger Peak Strain waren mit einer erhöhten Sectionrate und mit mehr Totgeburten assoziiert. Ein Problem dieser Analyse waren jedoch die teils geringen Fallzahlen in den einzelnen Kategorien.

Vmax im linken Ventrikel war somit im Ganzen der einzige Parameter, der eindeutig und unabhängig mit dem fetalen Outcome bezüglich Entbindungszeitpunkt und -modus korrelierte.

Mehrere vorherige Studien haben als stärksten Prädiktor für das fetale Outcome bei IUGR unter den Blutflussdoppler-Parametern den PI DV identifiziert (28,194-196). Hernandez-Andrade et al. untersuchten 2009 die Bedeutung des blutflussechokardiographisch gemessenen MPI und des Blutflussindex im Aortenisthmus (Aortic Isthmus Blood Flow Index) im Vergleich zu den konventionellen Blutflussdoppler-Parametern PI AU, PI DV und PI ACM als Prädiktoren für die perinatale Mortalität bei frühgeborenen IUGR-Feten. In ihren Analysen waren PI AU, PI DV und MPI unabhängige Prädiktoren (49). Die eingeschlossenen Parameter, die definierte Zielgröße der Regressionsanalyse, die unterschiedlichen Kollektive sowie die geringere Fallzahl unserer Analyse sind vermutlich verantwortlich für die unterschiedlichen Ergebnisse bei Hernandez-Andrade und uns. Die deutliche Überlegenheit der Vmax im linken Ventrikel in unserer Regressionsanalyse (s. 4.3.2.) gegenüber dem in Vorstudien als wichtigsten Parameter angesehenen PI DV zur

Prädiktion des fetalen Outcomes bei IUGR legt nahe, dass die Vmax im linken Ventrikel ein bedeutender prognostischer Parameter für IUGR-Feten ist. Eine Kombination der Vmax im linken Ventrikel mit den konventionellen Blutflussdoppler-Parametern in der fetalen Überwachung könnte somit einen Zugewinn an Genauigkeit in der Prädiktion des Outcomes bringen.

Es ist anzumerken, dass in der vorliegenden Studie nicht das langfristige postnatale Outcome erhoben wurde. Viele Studien haben bereits Zusammenhänge der IUGR mit langfristigen neurologischen und kognitiven Entwicklungsstörungen und chronischen Erkrankungen gezeigt (9-12,197-201). Auch für termingeborene IUGR-Feten ist dies belegt (202,203). Sogar bei termingeborenen SGA-Neugeborenen mit normwertigem PI AU während der gesamten Schwangerschaft wurden Einschränkungen von neuromotorischen Funktionen nachgewiesen (204). Für die klinische Interpretation der TDI-Parameter wäre es von Bedeutung, ihren Zusammenhang mit dem langfristigen postnatalen Outcome in weiteren Studien zu prüfen.

5.2.4. TDI als diagnostisches Mittel zur Beurteilung der kardialen Beeinträchtigung von IUGR-Feten

5.2.4.1. Eignung der einzelnen Parameter

Im Vergleich von IUGR-Feten mit gesunden Feten ergaben die Werte der Dyssynchronizität den deutlichsten Unterschied. Dies zeigt auch die durchgeführte Regressionsanalyse (s. 4.3.1.) bezogen auf die Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe: Sie identifizierte die Dyssynchronizität sowie den MPI' im rechten und linken Ventrikel als signifikant unabhängige Parameter zur Unterscheidung zwischen IUGR- und gesunden Feten. Für die Dyssynchronizität war dabei die Korrelation besonders hoch.

Auch bei Vmax und beim MPI' in beiden Ventrikeln waren deutliche Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe festzustellen. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Vmax als Parameter der regionalen Myokardfunktion und MPI' und Dyssynchronizität als Parameter der globalen Herzfunktion eine kardiale Dysfunktion bei IUGR abbilden. Dabei ist zu beachten, dass regionale Parameter grundsätzlich regionale Beeinträchtigungen der Myokardfunktion sensitiver und differenzierter beschreiben können, aber auch störanfälliger gegenüber Einflussfaktoren wie Insonationswinkel, Bewegungsartefakten und Schnittebene sind. Die globalen Parameter lassen lediglich globale Aussagen über die Herzfunktion zu, sind dafür aber robuster gegenüber Einflussfaktoren und daher einfacher standardisierbar. Es

ist somit erstrebenswert, in der Diagnostik mindestens einen globalen und einen regionalen Parameter zur Verfügung zu haben.

Der Peak Strain stellt sich in unseren Ergebnissen als der am wenigsten geeignete Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion bei IUGR-Feten dar. Zwar ließen sich im linken Ventrikel signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen, die Vmax zeigte aber sehr viel deutlichere Unterschiede zwischen den Gruppen und zudem eine deutliche Korrelation mit dem fetalen Outcome, sodass wir die Velocity als regionalen Parameter als geeigneter ansehen.

5.2.4.2. Zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf stellten sich die TDI-Parameter als Frühmarker dar, die schon in frühen Stadien der IUGR auffällige Werte annehmen und in der weiteren Progression der IUGR weitgehend konstant bleiben. Als einziger Parameter ist für die Vmax im linken Ventrikel davon auszugehen, dass sie mit zunehmendem Schweregrad der IUGR weiter abnimmt. Dafür sprechen die deutliche negative Korrelation der Vmax mit dem PI AU (s. 4.2.2.1.), der deutliche Zusammenhang mit dem fetalen Outcome (s. 5.2.3.) sowie die signifikant negative Korrelation mit dem zeitlichen Abstand zwischen Messung und Entbindungszeitpunkt in der Fallgruppe als einziger aller gemessenen TDI-Parameter (s. 4.2.1.2.). Letzteres ist bemerkenswert, da die Vmax bei gesunden Feten mit steigendem Gestationsalter *zunimmt* (s. 5.1.4.1.). Bei IUGR scheint es mit zunehmendem Schweregrad der IUGR zum Entbindungszeitpunkt hin zu einer *Abnahme* der Vmax im linken Ventrikel zu kommen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Larsen et al. bezüglich der Vmax bei Feten mit Brain Sparing überein (1). Die Vmax im linken Ventrikel könnte daher in der Überwachung von IUGR-Feten und in der Entscheidung über den Entbindungszeitpunkt (s. 2.1.5.3.) potentiell verwendbar sein. Ihr diagnostischer Nutzen in Relation zu PI AU, PI DV und PI ACM sowie weiterer Überwachungsparameter bleibt in weiteren Studien zu prüfen.

Die Bedeutung der anderen Parameter, insbesondere von MPI' und Dyssynchronizität, scheint eher in der Beurteilung von Feten mit frühen Stadien der IUGR zu liegen. Crispi et al. zeigten, dass schon in frühen Stadien der IUGR Veränderungen von MPI, E/A-Ratio und des BNP-Spiegels im fetalen Blut auftreten (96). Chao et al. bezeichneten den mittels Blutflussdoppler gemessenen MPI als frühesten Marker einer kardialen Funktionsstörung bei Hydrops fetalis, lange vor Einschränkung der systolischen Funktion und Ventrikeldilatation (189). Dennoch zeigen sich Veränderungen der blutflussechokardiographischen Parameter in der Regel erst nach Veränderungen des Blutflusses von AU und ACM (83,85). Die TDI-

Parameter hingegen sind unseren Ergebnissen und der Studie von Comas et al. zufolge (4) besonders sensitiv in der Beurteilung früher kardialer Veränderungen. Comas et al. zeigten für die TDI-Parameter eine deutlich höhere Sensitivität in der Detektion einer subklinischen kardialen Dysfunktion beim Fetus im Vergleich zur Blutflussechokardiographie. Godfrey et al. schlossen aus den bislang zu diesem Thema publizierten Studien, dass Veränderungen kardialer Funktionsparameter häufig das erste Zeichen einer fetalen Pathologie sind (114). Als mögliche Erklärung nennen sie die Fähigkeit der fetalen Kardiomyozyten zur Hyperplasie als Reaktion auf vermehrte Belastung (s. 2.3.1.). TDI als sensitive Technik zur Detektion kardialer Veränderungen als Frühzeichen einer fetalen Pathologie könnte somit für IUGR-Feten von großer Bedeutung sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie rücken insbesondere die SGA-Feten mit normwertigem PI AU in den Fokus der Aufmerksamkeit. Diese Feten wurden lange Zeit als gesund und lediglich konstitutionell klein betrachtet. Ein normwertiger PI AU gilt diesem Konzept nach als Indikator dafür, dass der Fetus keinem erhöhten Risiko bezüglich Mortalität und Morbidität ausgesetzt ist (205). In den letzten Jahren wurde diese Sichtweise vermehrt in Frage gestellt. Bei SGA-Feten mit normwertigem PI AU wird in aktuellen Veröffentlichungen über niedrigere APGAR-Werte, eine häufigere Azidose unter der Geburt, eine erhöhte Rate von sekundären Sectiones aus fetaler Indikation und eine erhöhte neonatale Morbidität (206,207) sowie über Einschränkungen von neuromotorischen Funktionen im Neugeborenenalter (204) berichtet. Bei late-onset IUGR ist bekannt, dass ein abnormer PI AU in der Regel nicht die erste messbare Veränderung ist, sondern dass schon vorher Veränderungen der CPR und des cerebralen Blutflusses stattfinden, die mit einem ungünstigen Outcome assoziiert sind (27,208-211). Girsan et al. fanden bei SGA-Feten mit normwertigem PI AU erhöhte Spiegel von NT-pro-ANP, einem biochemischen Marker für eine kardiale Dysfunktion (98). Die Ergebnisse unserer Studie machen deutlich, dass bei einem großen Teil der SGA-Feten mit normwertigem PI AU myokardiale Veränderungen vorhanden sind, die mittels TDI gemessen werden können. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht auf die Gesamtpopulation von SGA-Feten übertragbar, da wir nur SGA-Feten mit einem Schätzwert unterhalb der 5. Perzentile in die Studie eingeschlossen haben. Auch Comas et al. maßen erniedrigte Peak Velocities und einen erhöhten MPI' bei SGA-Feten mit normwertigem PI AU. Blutflussechokardiographische Messungen konnten in diesem Kollektiv keine Auffälligkeiten detektieren. Somit erscheint TDI deutlich sensitiver zur Erkennung kardialer Auffälligkeiten bei SGA-Feten als die Blutflussechokardiographie (100). Da in unserem Kollektiv keine Unterscheidung zwischen early-onset und late-onset IUGR (s. 2.1.3.) getroffen wurde und die Erhebung des PI ACM erst bei auffälligem PI AU

erfolgte, kann keine Aussage über Feten mit late-onset IUGR getroffen werden, bei denen wie oben beschrieben schon vor Anstieg des PI AU pathologische Veränderungen auftreten. Die in unserer Studie gefundenen Veränderungen der Myokardfunktion betreffen Feten mit Beginn der Wachstumsstörung sowohl vor als auch nach 34 SSW und somit nicht ausschließlich die Gruppe der late-onset IUGR.

Im Einklang mit den genannten Studien legen unsere Ergebnisse nahe, das Konzept der Einteilung von zu langsam wachsenden Feten in IUGR und SGA allein anhand des PI AU kritisch zu hinterfragen und mögliche pathophysiologische Vorgänge bei SGA-Feten sowie deren Outcome in weiteren Studien zu untersuchen. Möglicherweise handelt es sich bei einem Teil der SGA-Feten mit normwertigem PI AU nicht wie angenommen um lediglich konstitutionell kleine Feten sondern um Feten mit Vorstufen einer IUGR, bei denen bereits eine leichtgradige Hypoxie mit pathophysiologischen Korrelaten vorhanden ist. Sollte sich diese Hypothese festigen, so wäre ein optimiertes klinisches Management für diese Feten notwendig, um negative Langzeitfolgen zu vermeiden. Bei der Unterscheidung zwischen konstitutionell kleinen, gesunden SGA-Feten und SGA-Feten mit IUGR-Vorstufen könnten TDI-Parameter, insbesondere die interventrikuläre Dyssynchronizität, möglicherweise diagnostisch von Nutzen sein. Sogar für Feten mit einem noch im Normbereich liegenden Wachstum wäre die Anwendung der TDI-Echokardiographie zur frühen Detektion einer beginnenden Mangelsituation denkbar. Weitere Studien zum Zusammenhang dieser Parameter mit dem postnatalen Outcome der Feten und zur pathophysiologischen Bedeutung auffälliger Werte sind jedoch notwendig, um eine möglicherweise unangemessene Pathologisierung zu vermeiden.

5.2.4.3. Pathophysiologie

Grundsätzlich können anhand der vorliegenden Studie aufgrund der in 5.1. genannten Limitationen und insbesondere da TDI-Messungen lediglich eindimensionale Werte der äußerst komplexen dreidimensionalen Herzfunktion liefern, keine exakten Aussagen über die Pathophysiologie der kardialen Dysfunktion bei IUGR gemacht werden. Dennoch können die Ergebnisse einige neue Aspekte zum bisherigen Bild der kardialen Dysfunktion bei IUGR (s. 2.3.3.) beitragen:

- TDI erlaubt direkte quantitative Messungen der fetalen Myokardfunktion. Die Veränderungen in den TDI-Parametern bei IUGR-Feten zeigen, dass bei IUGR nicht nur hämodynamische Veränderungen sondern auch spezifische Veränderungen am Myokard selbst auftreten. Dies passt zu den von Crispi et al. gefundenen Veränderungen biochemischer Marker bei IUGR-Feten (96).

- Die erniedrigten Werte von Vmax und Peak Strain weisen auf eine verringerte Kraft, Kontraktilität und Dehnbarkeit des Myokards bei IUGR hin. Auch hämodynamische Veränderungen könnten jedoch einen Einfluss auf diese Parameter haben (s. 5.2.1.1. und 5.2.1.2.). Da diese Veränderungen schon in frühen Stadien messbar sind, scheinen sie schon erste subklinische Veränderungen des Herzens abzubilden, die durch die Mangelversorgung oder durch eine vermehrte kardiale Belastung bedingt sein könnten.
- Der erhöhte MPI' lässt bei IUGR-Feten sowohl Einschränkungen der Kontraktionskraft als auch Einschränkungen der myokardialen Dehnbarkeit in der Ventrikelrelaxation vermuten (s. 5.2.1.4.).
- Ein dyssynchron schlagendes Herz scheint wie ein erhöhter MPI' und eine erniedrigte Vmax ein frühes Zeichen kardialer Veränderungen zu sein.
- Die Veränderungen von Vmax und MPI' waren in beiden Ventrikeln gleichermaßen vorhanden. Die myokardiale Dysfunktion bei IUGR betrifft somit beide Ventrikel. Die klare Korrelation von Vmax im linken Ventrikel mit Verlauf und Outcome deutet jedoch darauf hin, dass der linke Ventrikel als Indikator für die kardiale Dysfunktion bei IUGR die größere Rolle spielen könnte. Dies müsste jedoch in weiteren Studien überprüft werden, da die meisten Autoren bislang grundsätzlich den rechten Ventrikel als stärker betroffen und aussagekräftiger für eine myokardiale Funktionseinschränkung von Feten ansehen (83,85).
- Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine sowohl globale als auch regionale myokardiale Dysfunktion bei IUGR-Feten.
- Die Ergebnisse belegen eine *systolische* Dysfunktion bei IUGR-Feten. Über die *diastolische* Funktion können anhand der gemessenen Parameter keine Aussagen getroffen werden.
- Durch die Verwendung des transversalen Vierkammerblicks konnte gezeigt werden, dass nicht nur, wie bisher beschrieben, die *longitudinale* (1-4,139) sondern auch die *radiäre* Kontraktion bei IUGR beeinträchtigt ist.
- Auch bei einem Teil der SGA-Feten mit normwertigem PI AU sind dieselben subklinischen Zeichen einer kardialen Dysfunktion vorhanden wie bei IUGR-Feten. Auch sie könnten also milden Formen einer Mangelversorgung ausgesetzt sein (s. 5.2.4.2.).

Welcher pathophysiologische Mechanismus letztlich für die Einschränkung der Myokardfunktion bei IUGR verantwortlich ist, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Am wahrscheinlichsten liegt den pathophysiologischen Vorgängen eine Kombination aus der chronischen Mangelversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen und

einer vermehrten oder veränderten kardialen Belastung im Rahmen der hämodynamischen Veränderungen (s. 2.1.3.2.) zugrunde.

Die Bedeutung dieser myokardialen Dysfunktion für den klinischen Zustand von IUGR-Feten bleibt ebenfalls weiter ungeklärt: Inwieweit spiegeln Einschränkungen der TDI-Parameter eine hämodynamisch relevante Beeinträchtigung der fetalen Herzfunktion wider? Aufgrund des frühen Auftretens der mittels TDI messbaren kardialen Veränderungen im zeitlichen Verlauf der IUGR noch vor Veränderungen der Blutflussdoppler-Parameter ist eine generelle hämodynamische Relevanz eher zu verneinen. Es könnte vermutet werden, dass diese myokardialen Veränderungen lediglich eingeschränkte Reserveressourcen des Myokards widerspiegeln. Danach hätten sie keine direkten klinischen Auswirkungen sondern würden erst bei vermehrter Belastung des Herzens durch Änderung der Kreislaufverhältnisse bei fortgeschrittener IUGR eine Dekompensation der Herzfunktion begünstigen oder beschleunigen. Diese Hypothese kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht belegt werden. Und handelt es sich um Veränderungen, die auf ein ungünstiges Outcome hinweisen? Oder sind die TDI-Parameter ausschließlich als Frühmarker zu sehen, die sensibel frühe Veränderungen abbilden, aber für sich genommen keine Auswirkungen auf fetalen Zustand und Outcome haben? Diese Fragen bieten Anlass zu weitergehender Forschung.

5.3. Konklusion

In der hier vorgestellten Arbeit wurden quantitative TDI-Messungen beim bislang hierfür größten Kollektiv von IUGR-Feten durchgeführt. Dabei wurden nach unserem Kenntnisstand der aktuellen Datenlage erstmalig bei IUGR-Feten die Parameter Dyssynchronizität und Strain gemessen. Zudem kam erstmalig für TDI-Messungen bei IUGR-Feten der transversale Vierkammerblick zum Einsatz.

Die eingangs gestellten Fragen (s. 1.2.) können wie folgt beantwortet werden:

1. In den TDI-Parametern wurden deutliche Unterschiede zwischen IUGR- und Kontrollgruppe gefunden: Die IUGR-Feten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere systolische Peak Velocities und signifikant höhere MPI'-Werte in beiden Ventrikeln, einen niedrigeren Peak Strain im linken Ventrikel sowie eine höhere interventrikuläre Dyssynchronizität. Für die Dyssynchronizität war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen besonders groß. Im 3-Gruppen-Vergleich fanden sich für die SGA-Gruppe mit normwertigem PI AU für Peak Strain im linken

Ventrikel, Dyssynchronizität und MPI' ähnliche Werte wie in der IUGR-Gruppe mit auffälligem PI AU. Für die Vmax lagen die Werte der SGA-Gruppe zwischen denen von IUGR- und Kontrollgruppe.

2. Die Korrelation zwischen TDI-Parametern und Blutflussdoppler-Parametern war insgesamt schwach ausgeprägt: In der IUGR-Gruppe war eine deutliche signifikant negative Korrelation zwischen Vmax im linken Ventrikel und dem PI AU festzustellen. Für die anderen TDI-Parameter fanden sich keine oder nur geringe Korrelationen mit dem PI AU. Kein TDI-Parameter korrelierte mit PI DV oder ACM.
3. Eine klare Korrelation mit dem Outcome konnte ausschließlich für Vmax im linken Ventrikel festgestellt werden: Niedrige Werte von Vmax im linken Ventrikel waren ein unabhängiger Prädiktor für eine Frühgeburt und korrelierten zudem mit einer erhöhten Sectionrate und einer erhöhten Anzahl an Totgeburten.
4. Alle TDI-Parameter zeichnet eine hohe Sensitivität für kleinste Veränderungen im Myokard schon in frühen Stadien der IUGR aus. Insbesondere MPI' und Dyssynchronizität scheinen als Frühmarker der kardialen Beeinträchtigung von IUGR-Feten gut geeignet zu sein. Die Vmax im linken Ventrikel besitzt von den gemessenen TDI-Parametern die besten Eigenschaften, um im Verlauf der IUGR die Schwere der myokardialen Beeinträchtigung zu beurteilen.

Insgesamt kann aus den Ergebnissen in Übereinstimmung mit den bisher durchgeführten TDI-Studien bei IUGR-Feten mit kleineren Kollektiven und anderen Messbedingungen (1-4) geschlossen werden, dass bei IUGR Einschränkungen der Myokardfunktion vorliegen. Diese sind regional sowie global und rechts- sowie linksventrikulär messbar und können mittels TDI quantifiziert werden. Durch die Verwendung des transversalen Vierkammerblicks konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass nicht nur die longitudinale sondern auch die radiäre Kontraktion bei IUGR beeinträchtigt ist.

5.4. Ausblick

TDI ist eine neue, gut und reproduzierbar anwendbare Technik, die eine quantitative Beurteilung der Myokardfunktion beim Fetus ermöglicht. Gegenüber blutfluss-echokardiographischen Messungen bietet TDI einen deutlichen Fortschritt, da TDI-Messungen weniger von kurzfristigen Veränderungen von Blutfluss, Pre- und Afterload und Herzzeitvolumen abhängig sind und direkte Aussagen über das Myokard selbst erlauben. Ein

weiterer Vorteil des TDI ist seine hohe Sensitivität in der Detektion myokardialer Funktionsstörungen. In kardialen TDI-Messungen liegt daher ein großes Potential zur frühen Erkennung und zur Überwachung einer kardialen Dysfunktion von IUGR-Feten.

In weiteren Studien muss die **pathophysiologische Bedeutung** der TDI-Parameter bei IUGR-Feten im Hinblick auf die hämodynamische Relevanz der mittels TDI messbaren kardialen Dysfunktion und im Hinblick auf das **langfristige fetale Outcome** untersucht werden. Erst dann ist eine ausreichende Interpretierbarkeit der Parameter im klinischen Kontext möglich. Des Weiteren müssen **standardisierte Messbedingungen** für die Anwendung des TDI beim Fetus definiert werden und Normwerte unter diesen Standardbedingungen für alle TDI-Parameter an großen Kollektiven erstellt werden, um eine allgemeine Vergleichbarkeit von Messergebnissen zu gewährleisten. Insbesondere über die intra- und interventrikuläre **Dyssynchronizität** beim Fetus ist bislang wenig bekannt und die Ergebnisse dieser Studie geben Anlass zur weiteren Erforschung dieses Parameters beim Fetus.

Eine weitere klinisch wichtige Fragestellung werfen die Ergebnisse im Hinblick auf die Gruppe der **SGA-Feten** mit normwertigem PI AU auf, bei der zu einem großen Anteil ebenfalls Zeichen einer kardialen Dysfunktion auftraten. Weitere Studien über das kurz- und langfristige Outcome dieser Gruppe sind notwendig, um herauszufinden, ob eine Änderung des klinischen Umgangs mit dieser Gruppe vorgenommen werden muss und ob eine weitere Differenzierung dieser Gruppe mittels neuer diagnostischer Mittel, z.B. der TDI-Parameter, sinnvoll ist.

TDI ist derzeit die am meisten erforschte Methode in der parametrischen myokardialen Bildgebung. Dennoch ist insbesondere die ausschließlich eindimensionale, winkelabhängige Messbarkeit im TDI eine wichtige Limitation bei der Beurteilung des dreidimensionalen Bewegungsmusters des Myokards. In den vergangenen Jahren sind **weitere neue Techniken** zur funktionellen sonographischen Herzbildgebung entwickelt worden. Das **Speckle Tracking Imaging** detektiert Interferenzmuster von Ultraschallwellen anstelle der in der Dopplersonographie gemessenen Phasenverschiebung. Die Verfolgung gleicher Interferenzmuster im sich bewegenden Gewebe macht im Gegensatz zum eindimensionalen TDI eine zweidimensionale Messung möglich. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass es vom Insonationswinkel weitgehend unabhängig ist. Aktuelle Studienergebnisse zeigen eine gute und reproduzierbare Messbarkeit des Strain mit dieser Messmethode beim Erwachsenen (212) und beim Fetus (178). Limitationen sind eine eingeschränkte räumliche Auflösung, die Notwendigkeit hoher Frame Rates und die hohen zu verarbeitenden Datenmengen (163). Beim **Vector Velocity Imaging** kann die Gewebegeschwindigkeit anhand eines Tracking-

Algorithmus zur Verfolgung eines Satzes von Punkten einer Kontur im B-Mode-Bild als zweidimensionaler Vektor dargestellt werden. Auch diese Technik ist weitgehend winkelunabhängig und ermöglicht eine quantitative Darstellung der Velocity in jeder möglichen Richtung einer gewählten zweidimensionalen Ebene (213). Ein Nachteil, insbesondere in der Anwendung beim Fetus, ist hier die geringe zeitliche Auflösung im Vergleich zum TDI (214). Die Datenlage zu diesen neuen Verfahren ist derzeit noch limitiert. Weitere technische Fortschritte und die Praktikabilität in der klinischen Anwendung werden in Zukunft darüber entscheiden, welche Technik sich langfristig durchsetzen wird.

Literaturverzeichnis

- (1) Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Uldbjerg N (2009) Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 34 (1): 62-67
- (2) Watanabe S, Hashimoto I, Saito K, Watanabe K, Hirono K, Uese K, et al. (2009) Characterization of ventricular myocardial performance in the fetus by tissue Doppler imaging. *Circ.J.* 73 (5): 943-947
- (3) Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, Castagna RC, Petracco R, Busato A, et al. (2009) Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 34 (1): 68-73
- (4) Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Martinez JM, Figueras F, Gratacos E (2010) Usefulness of myocardial tissue Doppler vs conventional echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction in early-onset intrauterine growth restriction. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 203 (1): 45.e1-45.e7
- (5) Manning F (1995) Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine. Principal and Practice.* Appleton & Lange, Norwalk, S. 317
- (6) M Kady S, Gardosi J (2004) Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 18 (3): 397-410
- (7) Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. (2008) What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am.J.Epidemiol.* 168 (10): 1145-1152
- (8) Crocker IP (2011) Placental Origins of Intrauterine Growth Restriction. In: Kay HH, Nelson DM, Wang Y (Hrsg) *The Placenta: From Development to Disease.* Blackwell Publishing Ltd., 1. Aufl., S. 237-245
- (9) Figueras F, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, Arranz A, Illa M, Botet F, et al. (2011) Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 38 (3): 288-294
- (10) Blair E, Stanley F (1992) Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Hum.Dev.* 28 (2): 91-103
- (11) Pryor J (1996) The identification and longterm effects of fetal growth restriction. *BR J Obstet Gynaecol* (103): 1116-1122
- (12) Barker DJ (2006) Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin.Obstet.Gynecol.* 49 (2): 270-283
- (13) Baschat AA (2005) Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum.Dev.* 81 (11): 877-887
- (14) Tutschek B, Schmidt KG (2011) Sonographic Assessment of Fetal Cardiac Function: Indirect Measurements of Fetal Cardiac Function, Newer Techniques and Clinical Applications. *Ultraschall Med.* 33 (7): E16-E24
- (15) Clark SL (1992) Patterns of intrauterine growth retardation: case examples. *Clin.Obstet.Gynecol.* 35 (1): 194-201
- (16) Wollmann HA (1998) Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 146 (7): 714-726
- (17) Baschat AA, Hecher K (2004) Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin.Perinatol.* 28 (1): 67-80
- (18) Miller J, Turan S, Baschat AA (2008) Fetal growth restriction. *Semin.Perinatol.* 32 (4): 274-280
- (19) Trudinger B, Song JZ, Wu ZH, Wang J (2003) Placental insufficiency is characterized by platelet activation in the fetus. *Obstet.Gynecol.* 101 (5 Pt 1): 975-981
- (20) Baschat AA (2004) Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 111 (10): 1031-1041
- (21) Schneider H, Schneider KTM (2004) Intrauterine Wachstumsretardierung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) *Die Geburtshilfe.* Springer Verlag, Heidelberg, 2. Aufl., S. 500-523

- (22) Baschat AA (2006) The fetal circulation and essential organs-a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 27 (4): 349-354
- (23) Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S (1990) Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 162 (2): 387-391
- (24) Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K (1995) Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 91 (1): 129-138
- (25) Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, AG für materno-fetale Medizin, DEGUM III, Board für Pränatal- und Geburtsmedizin (2003) Standards in the perinatal medicine-Doppler sonography in the gestation. *Zentralbl.Gynakol.* 125 (5): 157-161
- (26) Baschat AA (2010) Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J.Perinat.Med.* 38 (3): 239-246
- (27) Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E (2011) Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 37 (2): 191-195
- (28) Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, et al. (2011) Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 38 (3): 295-302
- (29) Rempen A (2001) Standards in ultrasound examination in early pregnancy. Recommendation of DEGUM Stage III of the German Society of Ultrasound in Medicine (Gynecology and Obstetrics Section) and ARGUS (Working Group of Ultrasound Diagnosis of DGGG). December 2000 revision. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 205 (4): 162-165
- (30) Guidetti DA, Divon MY, Braverman JJ, Langer O, Merkatz IR (1990) Sonographic estimates of fetal weight in the intrauterine growth retardation population. *Am.J.Perinatol.* 7 (1): 5-7
- (31) Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC (2008) Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 48 (2): 160-164
- (32) Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM (2010) Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst.Rev.* (1): CD007529
- (33) Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (1986, zuletzt geändert 2009) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). *BAnz.* (60a, 174)
- (34) Bald R, Schneider K-M, Steiner H, Tutschek B (2006) Diagnostische Verfahren in der Schwangerschaft. In: Kainer F (Hrsg) *Facharzt Geburtsmedizin.* Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 1. Aufl., S. 85-150
- (35) Hopp H, Nonnenmacher A (2008) Evidence-based fetal assessment. *CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol* 4(2). Online im Internet: URL: <http://gyn.akademos.de> (abgerufen 2011)
- (36) ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (2000) *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 68 (2): 175-185
- (37) Kainer F (2007) Ärztliche Betreuung in der Schwangerschaft. In: Kiechle M (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe.* Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 1. Aufl., S. 267-285
- (38) Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH (1990) Relationship of fetal biophysical profile and blood gas values at cordocentesis in severely growth-retarded fetuses. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 163 (2): 569-571
- (39) Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaides K, Menticoglou S, Morrison I (1993) Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 169 (4): 755-763
- (40) Meizner I, Glezerman M (1992) Cordocentesis in the evaluation of the growth-retarded fetus. *Clin.Obstet.Gynecol.* 35 (1): 126-137
- (41) Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF (1995) Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 35 (4): 370-374
- (42) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ (2000) Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst.Rev.* (2) (2): CD000167

- (43) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ (2000) Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst.Rev.* (2): CD000148
- (44) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ (2000) Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst.Rev.* (2): CD000034
- (45) Schneider H, Helmer H (2011) Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) *Die Geburtshilfe*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 4. Aufl., S. 511-556
- (46) Marsal K (2009) Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 23 (6): 857-870
- (47) Crombach G, Vetter K (2007) Intrauterine Wachstumsrestriktion. *Der Gynäkologe* Bd 40 (12): 983-999
- (48) Arduini D, Rizzo G, Romanini C (1993) The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 168 (1 Pt 1): 43-50
- (49) Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, et al. (2009) Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 34 (4): 430-436
- (50) Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J (2003) US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics* 111 (1): e61-6
- (51) Sutherland GR, Hatle L, D'Hooge J, Piet C, Bijmens B (2006) *Doppler Myocardial Imaging - a Textbook*. BSWK bvba, Hasselt, Belgium, 1. Aufl.
- (52) Nordloh C (2010) TDI-Displacement im transversalen Vierkammerblick gesunder Feten, ein Vergleich zur M-Mode-Echokardiographie [zugl. Dissertation]. WWU Münster, Medizinische Fakultät, Münster
- (53) Steinhard J, Heinig J, Schmitz R, Breithardt OA, Kiesel L, Klockenbusch W (2007) Tissue Doppler imaging of the fetal heart--a new parametric ultrasound technique in prenatal medicine. *Ultraschall Med.* 28 (6): 578-583
- (54) Flachskampf FA (2009) *Kursbuch Echokardiographie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl.
- (55) Friedman Z (2009) The physics of ultrasound imaging. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg) *Fetal Cardiology*. Informa Healthcare USA, New York, 2. Aufl., S. 57-82
- (56) D'Hooge J, Rademakers F (2006) Myocardial Motion/Deformation - Principles. In: Sutherland GR, Hatle L, Claus P (Hrsg) *Doppler Myocardial Imaging*. BWSK bvba, Hasselt, Belgium, 1. Aufl., S. 5-22
- (57) Jantzen S (2008) *Gewebedopplersonographie des fetalen Herzens. Untersuchungen zur myokardialen Kontraktionsgeschwindigkeit in verschiedenen Bereichen des rechten und linken Ventrikels gesunder Feten im 2. Trimenon* [zugl. Dissertation]. WWU Münster, Medizinische Fakultät, Münster
- (58) Michel M (2010) *Fetale Myokardfunktion vor und nach intrauteriner Transfusion. Eine Tissue Doppler Imaging Studie* [zugl. Dissertation]. WWU Münster, Medizinische Fakultät, Münster
- (59) Stoylen A (2011) Strain rate imaging. Online im Internet: URL: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> (abgerufen 2011)
- (60) Satomura S (1957) Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *J.Acoust.Soc.Am.* 29 (11): 1181-1185
- (61) Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C (1989) Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am.J.Cardiol.* 64 (1): 66-75
- (62) Kapusta L, Thijssen JM, Cuypers MH, Peer PG, Daniels O (2000) Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler imaging. *Ultrasound Med.Biol.* 26 (2): 229-237
- (63) Cardim N, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Gouveia A, Reis RP, et al. (2001) Longitudinal left ventricular function in a population of healthy adults: a tissue Doppler imaging study. *Rev.Port.Cardiol.* 20 (12): 1171-1196

- (64) Lind B, Nowak J, Cain P, Quintana M, Brodin LA (2004) Left ventricular isovolumic velocity and duration variables calculated from colour-coded myocardial velocity images in normal individuals. *Eur.J.Echocardiogr.* 5 (4): 284-293
- (65) Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R (2010) Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. *Eur.J.Echocardiogr.* 11 (1): 51-56
- (66) Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY (2007) Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116 (22): 2597-2609
- (67) Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JR (2008) Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 94 (8): 1065-1074
- (68) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 28 (20): 2539-2550
- (69) Carerj S, Zito C, Di Bella G, Coglitore S, Scribano E, Minutoli F, et al. (2009) Heart failure diagnosis: the role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Front.Biosci.* 14: 2688-2703
- (70) Dini FL, Lattanzi F, Fontanive P, Rosa GM, De Tommasi SM (2009) Value of tissue Doppler imaging for risk stratification of patients with chronic systolic heart failure with or without restrictive mitral flow. *Eur.J.Echocardiogr.* 10 (4): 562-566
- (71) Desco M, Ledesma-Carbayo MJ, Perez E, Santos A, Antoranz JC, Malpica N, et al. (2002) Assessment of normal and ischaemic myocardium by quantitative M-mode tissue Doppler imaging. *Ultrasound Med.Biol.* 28 (5): 561-569
- (72) von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schomig A, Schwaiger M (2000) Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing: a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 36 (2): 444-452
- (73) De Backer J, Matthys D, Gillebert TC, De Paepe A, De Sutter J (2005) The use of Tissue Doppler Imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur.J.Echocardiogr.* 6 (4): 243-250
- (74) Palka P, Lange A, Donnelly JE, Nihoyannopoulos P (2000) Differentiation between restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis by early diastolic doppler myocardial velocity gradient at the posterior wall. *Circulation* 102 (6): 655-662
- (75) Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, Ganz L, Pinsky MR, Gorcsan J (2005) Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am.J.Cardiol.* 96 (1): 112-116
- (76) Nagai H, Takata S, Sakagami S, Furusho H, Takamura M, Yuasa T, et al. (1999) Detection of the earliest ventricular contraction site in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome using two-dimensional guided M-mode tissue Doppler echocardiography. *Cardiology* 92 (3): 189-195
- (77) Onorati F, Bilotta M, Borrello F, Vatrano M, di Virgilio A, Comi MC, et al. (2007) Successful radiofrequency ablation determines atrio-ventricular remodelling and improves systo-diastolic function at tissue Doppler-imaging. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 31 (3): 414-21; discussion 421-2
- (78) Dandel M, Hummel M, Muller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. (2001) Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 104 (12 Suppl 1): I184-91
- (79) Long A, Rouet L, Vitry F, Albertini JN, Marcus C, Clement C (2009) Compliance of abdominal aortic aneurysms before and after stenting with tissue doppler imaging: evolution during follow-up and correlation with aneurysm diameter. *Ann.Vasc.Surg.* 23 (1): 49-59
- (80) Eranki A, Bellini L, Prosser L, Stanley C, Bland D, Alter K, et al. (2010) Measurement of tendon velocities using vector tissue Doppler imaging: a feasibility study. *Conf.Proc.IEEE Eng.Med.Biol.Soc.* 2010: 5310-5313
- (81) Mannion AF, Pulkovski N, Schenk P, Hodges PW, Gerber H, Loupas T, et al. (2008) A new method for the noninvasive determination of abdominal muscle feedforward activity based on tissue velocity information from tissue Doppler imaging. *J.Appl.Physiol.* 104 (4): 1192-1201

- (82) Ikeda K, Ogawa Y, Takii M, Sugano K, Ikeya T, Tokunaga S, et al. (2011) A role for elastography in the diagnosis of breast lesions by measuring the maximum fat lesion ratio (max-FLR) by tissue Doppler imaging. *Breast Cancer* 19 (1): 71-6
- (83) Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA (2003) Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 110 (2): 159-163
- (84) Rychik J (2004) Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr.Cardiol.* 25 (3): 201-209
- (85) Bahtiyar MO, Copel JA (2008) Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin.Perinatol.* 32 (3): 190-193
- (86) Rudolph AM (2009) Circulation in the normal fetus and cardiovascular adaptations to birth. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg) *Fetal Cardiology*. Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2. Aufl., S. 131-152
- (87) Paladini D, Lamberti A, Teodoro A, Arienzo M, Tartaglione A, Martinelli P (2000) Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 16 (6): 530-535
- (88) Tutschek B, Zimmermann T, Buck T, Bender HG (2003) Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assessment of the fetal heart. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 21 (1): 26-32
- (89) Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G (1999) Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int.J.Cardiol.* 71 (3): 227-234
- (90) Nii M, Roman KS, Kingdom J, Redington AN, Jaeggi ET (2006) Assessment of the evolution of normal fetal diastolic function during mid and late gestation by spectral Doppler tissue echocardiography. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 19 (12): 1431-1437
- (91) Tutschek B, Schmidt KG (2011) Sonographic Assessment of Fetal Cardiac Function: Introduction and Direct Measurement of Cardiac Function. *Ultraschall Med.* 33 (3): 236-44
- (92) Rudolph AM (1984) The fetal circulation and its response to stress. *J.Dev.Physiol.* 6 (1): 11-19
- (93) Yum MK, Park EY, Kim CR, Hwang JH (2001) Alterations in irregular and fractal heart rate behavior in growth restricted fetuses. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 94 (1): 51-58
- (94) Kiserud T (2009) Venous flow in intrauterine growth restriction and cardiac decompensation. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg) *Fetal cardiology*. Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2. Aufl., S. 547-560
- (95) Rizzo G, Capponi A, Arduini D (2009) Fetal cardiac function in normal and growth-restricted fetuses. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg) *Fetal cardiology*. Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2. Aufl., S. 531-546
- (96) Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, et al. (2008) Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 199 (3): 254.e1-254.e8
- (97) Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Rasanen J (2002) Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation* 105 (17): 2058-2063
- (98) Girsen A, Ala-Kopsala M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J (2007) Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 29 (3): 296-303
- (99) Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S (2006) Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 28 (2): 126-136
- (100) Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Figueras F, Gratacos E (2011) Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 205 (1): 57.e1-57.e6
- (101) Crispi F, Bijns B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. (2010) Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 121 (22): 2427-2436
- (102) Van Mieghem T, DeKoninck P, Steenhaut P, Deprest J (2009) Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. *Prenat.Diagn.* 29 (13): 1193-1203
- (103) Fernandez Pineda L, Tamariz-Martel Moreno A, Maitre Azcarate MJ, Lopez Zea M, Rico Gomez F, Cazzaniga Bullon M, et al. (2000) Contribution of Doppler atrioventricular flow waves to ventricular filling in the human fetus. *Pediatr.Cardiol.* 21 (5): 422-428

- (104) Tulzer G, Huhta JC (2008) Evaluierung des Cardiac-Outputs und der kardialen Dekompensation. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2. Aufl., S. 203-210
- (105) Carvalho JS, O'Sullivan C, Shinebourne EA, Henein MY (2001) Right and left ventricular long-axis function in the fetus using angular M-mode. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 18 (6): 619-622
- (106) Tulzer G (2008) Normale Flussmuster am fetalen Herzen. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2. Aufl., S. 193-202
- (107) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. (1995) New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J.Cardiol.* 26 (6): 357-366
- (108) Mori Y, Rice MJ, McDonald RW, Reller MD, Wanitkun S, Harada K, et al. (2001) Evaluation of systolic and diastolic ventricular performance of the right ventricle in fetuses with ductal constriction using the Doppler Tei index. *Am.J.Cardiol.* 88 (10): 1173-1178
- (109) Tutschek B, Schmidt KG (2011) Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Semin.Fetal.Neonatal Med.* 16 (1): 13-21
- (110) Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H (1999) Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr.Int.* 41 (6): 722-727
- (111) Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. (2005) The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum.Dev.* 81 (3): 273-279
- (112) Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, et al. (2004) Early intertwined differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 110 (19): 3043-3048
- (113) Letti Muller AL, Barrios Pde M, Kliemann LM, Valerio EG, Gasnier R, Magalhaes JA (2010) Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 36 (1): 26-31
- (114) Godfrey ME, Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Yagel S (2012) Functional assessment of the fetal heart: a review. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 39 (2): 131-144
- (115) De Vore GR, Siassi B, Platt LD (1987) Fetal echocardiography: the prenatal diagnosis of tricuspid atresia (type 1c) during the second trimester of pregnancy. *J.Clin.Ultrasound* 15 (5): 317-324
- (116) Chaoui R (2002) Normale Sonoanatomie des Fetus im II. und III. Trimenon, Herz. In: Merz E (Hrsg) Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., S. 106-121
- (117) Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT, Ovadia M (2006) Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm. *Fetal.Diagn.Ther.* 21 (3): 307-313
- (118) Deterich JA, Pruetz J, Sklansky MS (2012) Color m-mode sonography for evaluation of fetal arrhythmias. *J.Ultrasound Med.* 31 (10): 1681-1688
- (119) Godfrey ME, Messing B, Valsky DV, Cohen SM, Yagel S (2012) Fetal cardiac function: M-mode and 4D spatiotemporal image correlation. *Fetal.Diagn.Ther.* 32 (1-2): 17-21
- (120) Sameni R, Clifford GD (2010) A Review of Fetal ECG Signal Processing; Issues and Promising Directions. *Open Pacing Electrophysiol.Ther.J.* 3: 4-20
- (121) Devoe LD (2011) Fetal ECG analysis for intrapartum electronic fetal monitoring: a review. *Clin.Obstet.Gynecol.* 54 (1): 56-65
- (122) Karvounis EC, Tsiouras MG, Papaloukas C, Tsalikakis DG, Naka KK, Fotiadis DI (2010) A non-invasive methodology for fetal monitoring during pregnancy. *Methods Inf.Med.* 49 (3): 238-253
- (123) Fogel MA, Wilson RD, Flake A, Johnson M, Cohen D, McNeal G, et al. (2005) Preliminary investigations into a new method of functional assessment of the fetal heart using a novel application of 'real-time' cardiac magnetic resonance imaging. *Fetal.Diagn.Ther.* 20 (5): 475-480
- (124) Saleem SN (2008) Feasibility of MRI of the fetal heart with balanced steady-state free precession sequence along fetal body and cardiac planes. *AJR Am.J.Roentgenol.* 191 (4): 1208-1215

- (125) Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A, Francioso A, La Barbera L, et al. (2009) Assessment of congenital heart disease (CHD): is there a role for fetal magnetic resonance imaging (MRI)? *Eur.J.Radiol.* 72 (1): 172-180
- (126) Jansz MS, Seed M, van Amerom JF, Wong D, Grosse-Wortmann L, Yoo SJ, et al. (2010) Metric optimized gating for fetal cardiac MRI. *Magn.Reson.Med.* 64 (5): 1304-1314
- (127) Ong S, Usher-Somers M, Philip S, Miller P, Foster K, Marton T, et al. (2007) Ultrasound and magnetic resonance imaging in the assessment of a fetal intracardiac mass. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 29 (5): 600-601
- (128) Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, Francioso A, Fierro F, Tomei A, et al. (2009) Fetal MRI of the cardiovascular system: role of steady-state free precession sequences for the evaluation of normal and pathological appearances. *Radiol.Med.* 114 (6): 852-870
- (129) Brasseur-Daudruy M, Ickowicz V, Eurin D (2007) Fetal MRI: indications, limits and dangers. *Gynecol.Obstet.Fertil.* 35 (7-8): 678-683
- (130) Loomba RS, Chandrasekar S, Shah PH, Sanan P (2011) The developing role of fetal magnetic resonance imaging in the diagnosis of congenital cardiac anomalies: A systematic review. *Ann.Pediatr.Cardiol.* 4 (2): 172-176
- (131) Heinig J, Jantzen S, Schmitz R, Kiesel L, Steinhard J (2007) Regional differences in MPI in the normal fetal heart - a Tissue Doppler echocardiography (TDI) study. *Ultraschall in Med* 28: 21
- (132) Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, et al. (2006) Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int.J.Cardiol.* 113 (1): 39-47
- (133) Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK (2005) Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am.Heart J.* 150 (4): 750-755
- (134) Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET (2006) Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 92 (12): 1831-1837
- (135) Mooman-Smook JC, Brink PA (2007) Striving towards the ideal cardiac functional assessment strategy: the contribution of tissue Doppler, strain and strain rate imaging. *Cardiovasc.J.Afr.* 18 (6): 387-392
- (136) Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B (2004) Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 17 (7): 788-802
- (137) Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Felicetti M, Ricci C, et al. (2005) Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med.Biol.* 31 (9): 1159-1162
- (138) Perles Z, Nir A, Gavri S, Rein AJ (2007) Assessment of fetal myocardial performance using myocardial deformation analysis. *Am.J.Cardiol.* 99 (7): 993-996
- (139) Comas M, Crispi F, Gomez O, Puerto B, Figueras F, Gratacos E (2011) Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 37 (1): 57-64
- (140) Cotton JL (2001) Identification of fetal atrial flutter by Doppler tissue imaging. *Circulation* 104 (10): 1206-1207
- (141) Rein AJ, O'Donnell C, Geva T, Nir A, Perles Z, Hashimoto I, et al. (2002) Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation* 106 (14): 1827-1833
- (142) Steinhard J, Heinig J, Schmitz R, Ficht G, Kiesel L (2007) Detection of fetal atrial flutter and atrial fibrillation by Tissue Doppler Imaging. *Ultraschall in Med* 28: 21
- (143) Aoki M, Harada K, Ogawa M, Tanaka T (2004) Quantitative assessment of right ventricular function using doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 17 (1): 28-35
- (144) Schmitz R, Heinig J, Klockenbusch W, Kiesel L, Steinhard J (2007) Quantification of radial mechanical dyssynchrony in fetuses with and without right ventricular heart stress due to congenital heart disease by Tissue Doppler Imaging (TDI) echocardiography. *Ultraschall in Med* 28: 21

- (145) Hatem MA, Zielinsky P, Hatem DM, Nicoloso LH, Manica JL, Piccoli AL, et al. (2008) Assessment of diastolic ventricular function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol.Young* 18 (3): 297-302
- (146) Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G (2010) Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 203 (5): 459.e1-459.e7
- (147) Chaoui R (2009) The examination of the normal fetal heart using two-dimensional echocardiography. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg) *Fetal Cardiology. informa healthcare, New York, 2. Aufl., S. 173-184*
- (148) Price DJ, Wallbridge DR, Stewart MJ (2000) Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart* 84 Suppl 2: II11-8
- (149) Keil J (2011) *Farbcodierte Gewebedopplersonographie (C-TDI) am fetalen Herzen - Möglichkeiten der kardialen Rhythmusanalyse im lateralen Vierkammerblick [zugl. Dissertation]. WWU Münster, Medizinische Fakultät, Münster*
- (150) Weiß C (2008) *Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 4. Aufl.*
- (151) Miller DL (2008) Safety assurance in obstetrical ultrasound. *Semin.Ultrasound CT MR* 29 (2): 156-164
- (152) Kukulski T, Voigt JU, Wilkeshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, et al. (2000) A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 17 (7): 639-651
- (153) Bijmens B, Claus P, Weidemann F, Strotmann J, Sutherland GR (2007) Investigating cardiac function using motion and deformation analysis in the setting of coronary artery disease. *Circulation* 116 (21): 2453-2464
- (154) Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR (2000) Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 13 (3): 194-204
- (155) Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ, et al. (2004) Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 17 (2): 132-138
- (156) Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH (1981) Left ventricular fibre architecture in man. *Br.Heart J.* 45 (3): 248-263
- (157) Steinhard J, Heinig J, Schmitz R, Klockenbusch W, Kiesel L (2007) Assessment of myocardial 2D strain in the right ventricle (RV) of the fetal heart by speckle tracking imaging (STI). *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 30 (4): 519
- (158) Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P (2008) Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int.J.Cardiovasc.Imaging* 24 (5): 479-491
- (159) Lind B, Nowak J, Dorph J, van der Linden J, Brodin LA (2002) Analysis of temporal requirements for myocardial tissue velocity imaging. *Eur.J.Echocardiogr.* 3 (3): 214-219
- (160) Moladoust H, Mokhtari-Dizaji M, Ojaghi-Haghighi Z, Noohi F, Khajavi A (2008) Frame rate requirement for tissue Doppler imaging in different phases of cardiac cycle: radial and longitudinal functions. *Int.J.Cardiovasc.Imaging* 24 (4): 377-387
- (161) Consoli C, Di Tommaso M, Martini A, Checcacci MG, Branconi F (1997) Pattern of normal fetal heart rate in the third trimester of pregnancy. *Minerva Ginecol.* 49 (6): 261-265
- (162) Schneider KTM, Gnirs J (2011) *Antepartale Überwachung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) Die Geburtshilfe. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 4. Aufl., S. 647-680*
- (163) D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijmens B, Rademakers F, et al. (2000) Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur.J.Echocardiogr.* 1 (3): 154-170
- (164) Rizzo G, Arduini D, Romanini C, Mancuso S (1988) Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 95 (1): 65-69
- (165) Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, Hoen H, Ben-Ami M (1993) Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth retarded, and diabetic pregnancies. *Am.J.Perinatol.* 10 (4): 275-279
- (166) Miyague NI, Ghidini A (1997) Effect of fetal growth restriction on ultrasonographically measured cardiac size. *Early Hum.Dev.* 48 (1-2): 93-98

- (167) Yu CM, Lin H, Ho PC, Yang H (2003) Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue Doppler echocardiography and the effects of age and heart rate. *Echocardiography* 20 (1): 19-27
- (168) Burns AT, Connelly KA, La Gerche A, Mooney DJ, Chan J, MacIsaac AI, et al. (2007) Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography* 24 (7): 697-701
- (169) Quintana M, Gustafsson T, Sundblad P, Langanger J (2005) The effects of heart rate on myocardial velocity and atrio-ventricular displacement during exercise with and without beta-blockade: a tissue Doppler echocardiographic study. *Eur.J.Echocardiogr.* 6 (2): 127-133
- (170) Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. (2002) Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.* 283 (2): H792-9
- (171) Hiarada K, Orino T, Yasuoka K, Tamura M, Takada G (2000) Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *Tohoku J.Exp.Med.* 191 (1): 21-29
- (172) Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, et al. (2005) Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 18 (11): 1121-1130
- (173) Roberson DA, Cui W (2007) Right ventricular Tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 20 (6): 764-770
- (174) Veille JC, Smith N, Zaccaro D (1999) Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-up study from early intrauterine life to age 1 year. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 180 (4): 849-858
- (175) Van Den Wijngaard JA, Van Eyck J, Wladimiroff JW (1988) The relationship between fetal heart rate and Doppler blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Med.Biol.* 14 (7): 593-597
- (176) Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C (1995) Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 5 (4): 247-255
- (177) Gorcsan J, Gulati VK, Mandarino WA, Katz WE (1996) Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am.Heart J.* 131 (6): 1203-1213
- (178) Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Felicetti M, Castaldi B, Tartaglione A, et al. (2008) Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *Eur.J.Echocardiogr.* 9 (6): 754-756
- (179) Weidemann F, Mertens L, Gewillig M, Sutherland GR (2001) Quantitation of localized abnormal deformation in asymmetric nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a velocity, strain rate, and strain Doppler myocardial imaging study. *Pediatr.Cardiol.* 22 (6): 534-537
- (180) Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, et al. (2002) Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 105 (25): 2992-2997
- (181) Murkofsky RL, Dargas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA (1998) A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 32 (2): 476-482
- (182) Kass DA (2003) Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev.Cardiovasc.Med.* 4 Suppl 2: S3-S13
- (183) Cho GY, Song JK, Park WJ, Han SW, Choi SH, Doo YC, et al. (2005) Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J.Am.Coll.Cardiol.* 46 (12): 2237-2243
- (184) Bank AJ, Kelly AS (2006) Tissue Doppler imaging and left ventricular dyssynchrony in heart failure. *J.Card.Fail.* 12 (2): 154-162
- (185) Rajagopalan N, Dohi K, Simon MA, Suffoletto M, Edelman K, Murali S, et al. (2006) Right ventricular dyssynchrony in heart failure: a tissue Doppler imaging study. *J.Card.Fail.* 12 (4): 263-267
- (186) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N.Engl.J.Med.* 352 (15): 1539-1549
- (187) Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. (2004) Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur.Heart J.* 25 (7): 571-578

- (188) Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K, Raedle-Hurst T, Boettler P, Stiller B, et al. (2010) Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking. *Eur.J.Echocardiogr.* 11 (9): 786-792
- (189) Chao G, Zheng C, Meng D, Su J, Xie X, Li W, et al. (2009) Tei index: the earliest detectable cardiac structural and functional abnormality detectable in Hb Bart's foetal edema. *Int.J.Cardiol.* 134 (3): e150-4
- (190) Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. (2007) Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 29 (3): 321-325
- (191) Niewiadomska-Jarosik K, Lipecka-Kidawska E, Kowalska-Koprek U, Kedziora P, Tomecka D, Krajewski P, et al. (2005) Assessment of cardiac function in fetuses with intrauterine growth retardation using the Tei Index. *Med.Wieku Rozwoj.* 9 (2): 153-160
- (192) Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J (2003) Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 22 (4): 351-357
- (193) Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ (1997) Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 10 (2): 169-178
- (194) Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. (2004) Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 23 (2): 119-125
- (195) Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Flidner R (2005) Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 25 (6): 573-579
- (196) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. (2007) Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet.Gynecol.* 109 (2 Pt 1): 253-261
- (197) Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J (2000) The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 105 (2): 385-391
- (198) Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. (2004) Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr.Res.* 56 (1): 132-138
- (199) Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S (2006) Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 118 (1): 91-100
- (200) Geva R, Eshel R, Leitner Y, Fattal-Valevski A, Harel S (2006) Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Res.* 1117 (1): 186-194
- (201) Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeif H, Rotstein M, et al. (2007) Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J.Child Neurol.* 22 (5): 580-587
- (202) Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J (2001) School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 108 (1): 111-115
- (203) O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W (2003) Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 112 (2): 301-307
- (204) Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, Padilla N, Hernandez-Andrade E, Botet F, et al. (2009) Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics* 124 (5): e934-41
- (205) Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R (1999) Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 13 (4): 225-228
- (206) McCowan LM, Harding JE, Stewart AW (2000) Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG* 107 (7): 916-925

- (207) Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J (2008) Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG* 115 (5): 590-594
- (208) Hecher K, Spornol R, Stettner H, Szalay S (1992) Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2 (4): 266-271
- (209) Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S (1994) Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 101 (5): 422-427
- (210) Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH (2000) Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 15 (3): 209-212
- (211) Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. (2002) Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 19 (3): 225-228
- (212) Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH (2006) Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am.J.Cardiol.* 97 (11): 1661-1666
- (213) Vannan MA, Pedrizzetti G, Li P, Gurudevan S, Houle H, Main J, et al. (2005) Effect of cardiac resynchronization therapy on longitudinal and circumferential left ventricular mechanics by velocity vector imaging: description and initial clinical application of a novel method using high-frame rate B-mode echocardiographic images. *Echocardiography* 22 (10): 826-830
- (214) Matsui H, Germanakis I, Kulinskaya E, Gardiner HM (2011) Temporal and spatial performance of vector velocity imaging in the human fetal heart. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 37 (2): 150-157

Abkürzungen

A.	Arteria
A.U.	Abdomenumfang
Aa.	Arteriae
ACM	Arteria cerebri media
AFI	Amniotic Fluid Index (Fruchtwasserindex)
AREDF	absent or reversed end diastolic flow (Enddiastolischer Nullfluss oder Flussumkehr)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATD	Abdomen-/Thorax-Querdurchmesser
AU	Arteria umbilicalis
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BNP	brain-type natriuretisches Peptid
BPD	biparietaler Durchmesser des Kopfes
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
BPS	Biophysical Profile Score
bzw.	beziehungsweise
C-TDI	Colour TDI
cm	Zentimeter
CPR	Cerebroplacental Ratio
CTG	Kardiotokographie, Kardiotokogramm
D	Displacement (Gewebeauslenkung)
d.h.	das heißt
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DV	Ductus venosus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ET	Ejektionszeit
FL	Femurlänge
FOD	frontookzipitaler Durchmesser des Kopfes
fps	frames per second (Bilder pro Sekunde)
H-FABP	heart-type fatty acid binding protein
HL	Humeruslänge
Hs-CRP	high sensitivity C-reaktives Protein
ICC	intraclass correlation
ICT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IQR	Interquartilsabstand
IRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVR	isovolumetrische Relaxation
IUGR	intrauterine growth restriction (intrauterine Wachstumsrestriktion)
KU	Kopfumfang
MLA	multiple line acquisition
mm	Millimeter
mod. nach	modifiziert nach
MoM	Multiple of the Median (Vielfaches des Medians)
MPI	Myocardial Performance Index
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannte(r)
OR	Odd's Ratio
PI	Pulsatility Index
PV	Peak Velocity

PW	Pulsed Wave
RI	Resistance Index
ROI	region of interest
r_s	Spearman-Korrelationskoeffizient
s	Sekunden
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
sog.	sogenannte/r
SR	Strain Rate
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
t	Zeit
TDI	Tissue Doppler Imaging
u.a.	unter anderem
V	velocity (Geschwindigkeit)
V.	Vena
Vmax	maximale systolische Gewebegeschwindigkeit
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel
ε	Strain
ε_L	Lagrangian Strain
ε_N	Natural Strain (Eulerian Strain)
\tilde{x}	Median

Lebenslauf

Danksagung
