

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

**Evaluierung der intrinsischen Genauigkeit einer
einzelnen Chorionhöhlendurchmesser- oder
Scheitel-Steiß-Längen-Messung zur Abortvorhersage
im ersten Trimenon**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Lütkemeyer, Anke
aus Paderborn

2006

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Kiesel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. de Geyter

Tag der mündlichen Prüfung: 26.5.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Christian de Geyter
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Christian de Geyter

ZUSAMMENFASSUNG

Evaluierung der intrinsischen Genauigkeit einer einzelnen Chorionhöhlendurchmesser- oder Scheitel-Steiß-Längen-Messung zur Abortvorhersage im ersten Trimenon

Anke Lütkemeyer

Im routinemäßig durchgeführten vaginalen Ultraschall in der Frühschwangerschaft ist eines der Ziele der Nachweis einer „intakten“ Schwangerschaft in Abgrenzung zur abnormal verlaufenden Schwangerschaft, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Abort enden wird. Regelmäßig werden zu diesem Zweck Messwerte wie Scheitel-Steiß-Länge (SSL), Chorionhöhlendurchmesser (CSD) u. a. erhoben. Eine systematische Bewertung der Aussagekraft dieser Parameter ist bisher jedoch erst in Ansätzen erfolgt.

Ziel dieser Studie ist es, die intrinsische Genauigkeit einer einzelnen transvaginalen CSD- oder SSL-Messung zur Abortvorhersage in Frühschwangerschaften nach assistierter Fertilisation zu bestimmen. Als prognostisches Kriterium wird jeweils das Abweichen vom Normbereich geprüft. Anhand von seriell erhobenen Messdaten aus 259 genau datierten intakten Einlingsschwangerschaften nach assistierter Fertilisation wird mittels Regressionsanalyse eine Normkurve für das erste Trimenon angepasst und Konfidenzintervalle berechnet.

Nun wird geprüft, ob bei Abweichen der Messwerte von diesem Normbereich ein Abortgeschehen auftritt. Sensitivitäts-Spezifitäts-Paare für die verschiedenen Konfidenzintervalle werden graphisch zur ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) zusammengefasst und die Fläche unterhalb der Kurve als AUC-Wert (area under curve) berechnet.

Dieser AUC-Wert gibt die intrinsische Genauigkeit einer SSL- oder CSD-Messung zur Abortvorhersage im ersten Trimenon unabhängig von Ereignishäufigkeiten oder Entscheidungskriterien wieder. In dieser Studie wird ein AUC-Wert von 0,74 für die CSD-Messung und 0,75 für die SSL-Messung ermittelt. Somit reicht deren Trennschärfe nicht aus, um sicher eine im Abort endende Schwangerschaft von einer intakten Schwangerschaft abgrenzen zu können. Die Datenlage ist jedoch aussagekräftig genug, um bei Abweichen der Messwerte unterhalb der Norm engmaschig sonographische Verlaufskontrollen zu fordern, um die Diagnose eines „missed abortion“ möglichst früh stellen zu können. So kann das angstbesetzte Abwarten der Patientinnen verkürzt und etwaige Komplikationen wie stärkere vaginale Blutungen durch eine frühe Curettage verhindert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.5.2006

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Ultraschall in der Frühgravidität	1
1.1.1. Geschichte des transvaginalen Ultraschalls	1
1.1.2. Ziele einer US-Untersuchung im ersten Trimenon	2
1.1.3. Sonoanatomie im ersten Trimenon	3
1.1.4. Biometrie	6
1.2. Abortschwangerschaft	9
1.2.1. Definition, Klinik, Epidemiologie	9
1.2.2. Ursachen, Risikofaktoren, Pathomechanismen	10
1.2.3. Sonographische Zeichen eines Frühabortes	11
1.3. Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse	14
1.4. Ziel der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Patientinnenkollektiv	17
2.2. Transvaginale Ultraschalluntersuchungen	17
2.2.1. Messdaten	17
2.2.2. Ultraschallgeräte	18
2.2.3. Untersucher	18
2.2.4. Messtechnik	18
2.3. Statistische Auswertung	19
2.3.1. Erstellung von Normkurven für CSD und SSL mittels Regressionsanalyse	19
2.3.2. Receiver-Operating-Characteristic (ROC-)- Analyse	19

	Seite
3. Ergebnisse	21
3.1. Chorionsackdurchmesser CSD	21
3.1.1. Graphische Darstellung der Messwerte	21
3.1.2. Ergebnisse der Regressionsanalyse	21
3.1.3. Ergebnis der ROC-Analyse CSD	23
3.2. Scheitel-Steiß-Länge SSL	26
3.2.1. Graphische Darstellung der Messwerte	26
3.2.2. Ergebnisse der Regressionsanalyse	26
3.2.3. Ergebnis der ROC-Analyse SSL	29
4. Diskussion	31
4.1. Fragestellung	31
4.2. Analyse der Referenzperzentilen für CRL und CSD	31
4.2.1. Studiendesign	31
4.2.2. Anpassung von Normperzentilen - Mathematisches Modelling	33
4.3. Abortvorhersage anhand einer einzelnen CRL oder CSD-Messung	34
4.3.1. Korrelation einer im Abort endenden Schwangerschaft mit CRL-/ CSD-Messwerten unterhalb der Norm	34
4.3.2. Abortvorhersage anhand von CRL- bzw. CSD-Messungen	36
4.3.3. Evaluation der diagnostischen Genauigkeit einer einzelnen CRL-/ CSD-Messung zur Abortvorhersage mit Hilfe der ROC-Analyse	40
4.4. Mögliche Gründe für die niedrige diagnostische Genauigkeit	42
4.5. Abschließende Beurteilung	44
5. Literaturverzeichnis	46
6. Abkürzungsverzeichnis	61
Danksagung	62
Curriculum Vitae	63

1. Einleitung

1.1. Ultraschall in der Frühgravidität

1.1.1. Geschichte des transvaginalen Ultraschalls [38] [123]

Die Geschichte des klinischen Ultraschalls begann 1942 mit den Arbeiten der Gebrüder Dussik, die Ultraschallwellen zur Diagnostik der Symmetrie der Hirnventrikel und zu deren Weitenmessung nutzten. Erstmals konnten so Aussagen über den strukturellen Zustand des lebenden Gewebes sowie über die Lokalisation von Zustandsänderungen im ZNS getroffen werden. Um die Mitte des vorherigen Jahrhunderts wurden die ersten Ultraschallsonden entwickelt, die nicht nur Ultraschallwellen aussenden, sondern auch die reflektierten Wellen empfangen konnten. Ian Donald publizierte 1958 das erste Ultraschallbild eines fetalen Kopfes nach dem Prinzip des Echolots und leitete damit eine rasante Entwicklung in der geburtshilflichen Ultraschalldiagnostik ein.

Kratochwil beschrieb 1967 die erstmalige Anwendung einer transvaginal applizierbaren Ultraschallsonde mittels des A-Bild-Verfahrens zur Diagnostik der embryonalen Herzfrequenz, der Lokalisation von Adnexzysten und der Lokalisation von intrauterinen Spiralen. 1969 wurde durch denselben Autor das erste vaginale Schnittbildgerät vorgestellt.

Tab. 1.1. Ultraschallarten

A-Mode ("amplitude")	Die von einem Ultraschallwandler ausgesandten Schallwellen werden an einer Grenzfläche reflektiert und in den Sendepausen empfangen. Die Zeit zwischen zwei empfangenen Signalen ist zum Abstand der Grenzflächen direkt proportional.
M-Mode ("time motion")	Bewegungen entlang einer ausgewählten Linie des B-Bildes können in ihrem zeitlichen Verlauf abgebildet werden. Dieses Verfahren eignet sich v. a. zur Messung von Zeitabständen regelmäßig sich wiederholender Bewegungen (z. B. Herzfrequenz)
B-Mode ("brightness") Real-time-B-Mode	Die Höhe der Amplitude der reflektierten Schallwellen wird in Graustufen umgewandelt. Real-time-B-Mode: Durch viele parallel angeordnete Schallsender (Linearsonden) oder durch Rotation eines Ultraschallsenders (Sektor), der sowohl als Sender als auch als Empfänger arbeitet, lässt sich ein Schnittbild im Echtzeitmodus erstellen.
Dopplersonographie	Bei der Reflektion eines Schallimpulses an einer bewegten Grenzfläche kommt es zur Frequenzverschiebung (=Dopplereffekt). Diese wird gemessen, damit die Flussrichtung und die Flussgeschwindigkeit berechnet und dargestellt werden können.

Im Zuge der technischen Weiterentwicklung war ab Mitte der 70er Jahre das Schnittbildverfahren als Echtzeitbild (Real-time-B-Mode) möglich. Die hierfür notwendigen Schallköpfe waren zunächst groß und unhandlich. Erst mit der Verfügbarkeit kleiner Ultraschallsonden Mitte der 80er Jahre hat die transvaginale Sonographie breite klinische Anwendung finden können. Die Entwicklung elektronischer Sonden ermöglichte es zudem, die über das B-Bild kontrollierte Time-motion-Sonographie, die gepulste Dopplersonographie und die Farbdopplersonographie durchzuführen. Transvaginale Eingriffe wie die Follikelpunktion oder die Chorionzottenbiopsie konnten so unter Ultraschallkontrolle sicher durchgeführt werden.

Die Vorteile des transvaginalen Ultraschalls im Gegensatz zur abdominellen Sonographie liegen v. a. in der besseren Bildqualität. Auch bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen wie Adipositas, Uterus myomatosus oder retroflektiertem Uterus ist eine gute Darstellung möglich. Zudem können aufgrund der räumlichen Nähe zu den interessierenden Strukturen höher frequente Ultraschallsonden eingesetzt werden, die zwar über eine geringere Reichweite, dafür aber über eine höhere Auflösung verfügen. Strukturen wie der Fruchtsack oder der Embryo können so ca. 1 Woche früher dargestellt werden als im transabdominellen Ultraschall.

1.1.2. Ziele einer US-Untersuchung im 1. Trimenon

Spätestens seit Einführung einer Ultraschallvorsorgeuntersuchung in der Frühgravidität (zwischen 8+0 und 11+6 SSW p. m.) im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge ist die Untersuchung nach Empfehlung der DEGUM-Stufe III [90] standardisiert sowie deren Ziele definiert worden.

Die Ultraschalluntersuchungen in der Frühgravidität sollten mittels transvaginaler Technik mit hochfrequenten Schallköpfen (5,0-10,0 MHz) mit einem Sektorwinkel von mindestens 100° bei leerer Harnblase durchgeführt werden. In den letzten Wochen der Frühgravidität kann auch transabdominal (Frequenzbereich 3,5-7,5 MHz) eine adäquate Diagnostik durchgeführt werden.

Zu den klinischen Aufgaben der Ultraschallvorsorgeuntersuchung in der Frühgravidität gehören die Beurteilung des Implantationsortes, des Uterus und der Adnexregion, die Darstellung und der Vitalitätsnachweis des Embryos, der Ausschluss oder Nachweis einer Mehrlingsschwangerschaft, die Klärung der Amnion- und Chorionverhältnisse, die Beurteilung der zeitgerechten Entwicklung des Embryos, die Festlegung des Entbindungstermins sowie die Beurteilung sonomorphologischer Auffälligkeiten.

Risiken, die den ungestörten Ablauf der Schwangerschaft beeinträchtigen könnten, sollen so frühest möglich erkannt werden, um angemessen reagieren zu können. Dieses ist insbesondere im Rahmen der assistierten Fertilisation wichtig, da z.B. Extrauteringraviditäten oder Mehrlingsschwangerschaften in dieser Phase der Schwangerschaft gehäuft auftreten.

1.1.3. Sonoanatomie im ersten Trimenon [115] [116] [123] [51]

Die bereits kurz nach der Befruchtung eintretenden hormonellen Veränderungen führen zu einer Vermehrung des Blutflusses im Uterus und zu einer sonographisch erkennbaren Verdickung des Endometriums mit erhöhter Echogenität. Erstes sonographisches Zeichen einer intrauterinen Frühschwangerschaft ist die Darstellung des Gestationssackes, der die Chorionhöhle repräsentiert. Per transvaginalem Ultraschall (TVUS) ist die Darstellung bereits ab einer mittleren Größe von 2-3 mm ab dem

14. Tag nach Konzeption möglich. Die Chorionhöhle ist als exzentrisch im hoch aufgebauten Endometrium gelegene Ringstruktur zu erkennen. Der echogene Randsaum, der dem Trophoblasten entspricht, umgibt ein echofreies rundes Zentrum. Letzteres entspricht der mit Flüssigkeit gefüllten Chorionhöhle, welche die Embryonalplatte, das Amnion, den Dottersack und das extraembryonale Zoelom enthält, die jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht darstellbar sind. Die Ringstruktur kommt durch die omnidirektionale Invasion der Primärzotten des Trophoblasten zustande. Der Trophoblast ist zur Dezidua basalis Seite hin dicker als zur Dezidua capsularis Seite, wahrscheinlich aufgrund einer besseren Gefäßversorgung. Verlässlich nachweisbar ist die Chorionhöhle ab der 5. SSW mit einem Durchmesser von 5-6 mm sowie mit korrelierenden β -hCG-Werten von 800-1000 IU/L. Das Wachstum beträgt in der Folgezeit ca. 1 mm pro Tag. Wichtig ist neben dem sicheren Nachweis der uterinen

Lokalisation auch der Nachweis oder Ausschluss einer Mehrlingsgravidität, da sich nur in der Frühgravidität beide Fruchthöhlen zeitgleich darstellen lassen.

Als erste embryonale Struktur ist der sekundäre Dottersack in der Chorionhöhle als Ringstruktur mit echogenem Rand und echoloser Binnenstruktur ab der 5. SSW sichtbar.

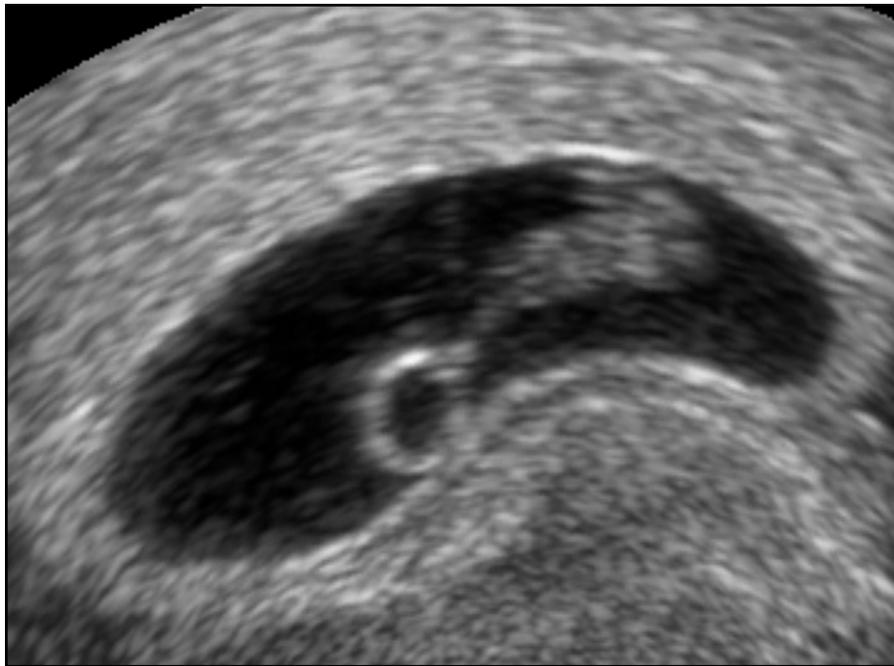
Abb. 1.1. TVUS: Darstellung Chorion, sekundärer Dottersack



Der Dottersack ist embryonalen Ursprungs, liegt aber im extraembryonalen Zoelomraum. Die normale Größenentwicklung des Dottersackes beträgt zwischen der 5.-10. SSW ca. 3,5-7 mm. Der Nachweis des Dottersackes ermöglicht die sichere differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem Pseudogestationssack, also einer intrauterinen Ringstruktur als Folge der dezidualen Umwandlung des Endometriums mit Blut- oder Sekretstau, wie er bei Extrauteringraviditäten vorkommt. Ein Pseudogestationssack weist zudem keinen echogenen Randsaum als Korrelat des Trophoblasten auf und liegt eher zentrisch im Cavum uteri. Bevor der Embryo sichtbar ist, füllt der Dottersack ca. ein Drittel der Chorionhöhle aus.

Im Verlauf ist der Dottersack als konstante 4-6 mm große Ringstruktur kaudal des schlagenden Herzens, mit dem Embryo verbunden über die „Nabelschnur“, darstellbar.

Abb. 1.2. TVUS Darstellung sekundärer Dottersack, Embryo

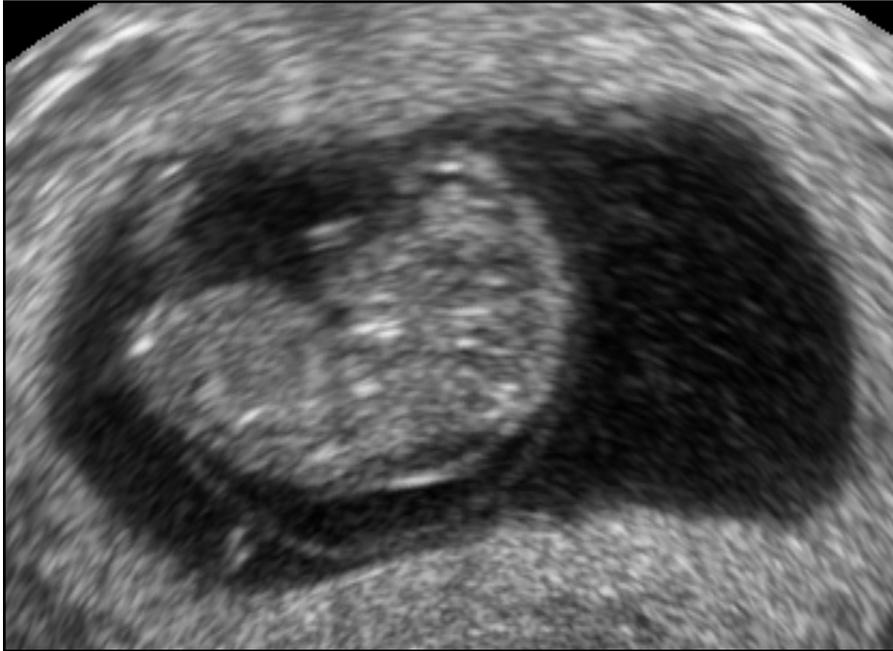


Während das Amnion wächst und schließlich mit dem Chorion verschmilzt, wird der Dottersack zunehmend zur Seite gedrängt und bildet sich bis auf einen subamnioten Überrest zurück.

Das Amnion befindet sich anfangs zwischen Embryo und Trophoblast. Es umgibt den Embryo nach dessen Abfaltung als dünne Membran (darstellbar ab der 7. SSW) und wächst dann in alle Richtungen, bevor es sich im Laufe des ersten Trimenons zunehmend dem Chorion annähert und sich diesem schließlich anlegt.

Der Embryo selbst ist ab dem Ende der 5. SSW ab einer Länge von 2-3 mm sichtbar, ab der 7. SSW sollte er ab einer Länge von 5 mm sicher nachweisbar sein. Er liegt dem Dottersack zu diesem Zeitpunkt eng an und ist von der ebenfalls eng anliegenden Amnionmembran umgeben.

Abb. 1.3. TVUS: Darstellung Embryo, Amnion



Eine Embryonalanlage muss stets ab einer Chorionhöhlengröße von 20 mm darstellbar sein. Als Vitalitätszeichen einer intakten Schwangerschaft gelten die sonographische Darstellung der Herzaktion und embryonale Bewegungen. Die embryonale Herzaktion wird im B-Bild durch das Auftreten von rhythmischen Pulsationen im Herzschlauch aufgezeigt. Serienuntersuchungen von Patientinnen nach IVF zeigen, dass die Herzaktion im Durchschnitt 25 d (6. SSW nach LMP) nach der Follikelaspiration auftritt. In der 7. SSW nach LMP, einer embryonalen Länge von 5 mm oder einem CSD von 20 mm sollte die Herzaktion immer positiv sein. Embryonale Bewegungen treten ab der 8. SSW auf, ab der 10. SSW sind regelmäßig aktive Bewegungen nachweisbar. Gegen Ende des ersten Trimenons lassen sich zunehmend morphologische Strukturen abgrenzen. Etwaige Störungen wie Hydropsentwicklung, Schlussstörungen der Schädelkalotte oder zystische Abdominaltumoren lassen sich bereits zu diesem Zeitpunkt nachweisen.

1.1.4. Biometrie

Ein wichtiges Ziel einer US-Untersuchung in der Frühgravidität ist die Beurteilung der zeitgerechten Entwicklung des Embryos *in vivo* sowie die Festlegung des

Entbindungstermins. Um die Entwicklung objektivieren zu können, sind für folgende biometrische Parameter Referenzperzentilen erstellt worden:

- Chorionhöhlendurchmesser (CSD)
- Scheitel-Steiß-Länge (SSL)
- Amnionhöhlendurchmesser
- Dottersackdurchmesser
- biparietaler Durchmesser und
- Thoraxquerdurchmesser.

In der Praxis haben die CSD- und die SSL-Messung die größte Bedeutung. Dazu wird in der sehr frühen Schwangerschaft die Chorionhöhle als erste sonographisch sichtbare Struktur, im Verlauf dann eher die embryonale Größe, zur Beurteilung der Entwicklung herangezogen. Die embryonale Größe ist definiert als größte Längenausdehnung des Embryonalkörpers unter Ausschluss der unteren Extremitäten. Diese ist erst ab der 9. postmenstruellen Woche identisch mit der Scheitel-Steiß-Länge. Vor der 9. SSW ist die SSL wegen der stärkeren Krümmung des Embryos kleiner als die maximale Längenausdehnung [40]. Da der Begriff SSL in der Literatur jedoch üblicherweise synonym mit der größten embryonalen Länge gebraucht wird, wird er auch in dieser Studie in diesem Sinne verwendet.

Tabellen 1.2. und 1.3. geben einen Überblick über bisher veröffentlichte Referenzperzentilen für die Chorionhöhle und die Scheitel-Steiß-Länge:

Tab. 1.2. Normkurven Chorionhöhlendurchmesser:

Autor	Jahr	US	n SS	n Mess.	Befruchtung	Zeitraum	Statistische Methode
Hellmann LM [49]	1969	abd	103	k.A.	spontan	6.-20.SSW	"Lin. Regression."
Kohorn EI [56]	1974	abd	42	58	spontan	5.-14.SSW	"Lin. Regression."
Robinson HP [94]	1975	abd	125	319	spontan	5.-14.SSW	"Chorionvolumen"
Selbing A [106]	1982	abd	13	52	spontan	5.-14.SSW	"curve-fitted equation"
Rossavik IK [99]	1988	abd	19	57	IVF	5.-14.SSW	"Lin. Regression."
Degenhardt F [20]	1989	TV	205	237	spontan	5.-14.SSW	"Mittelwert"
Holzgreve W [50]	1991	TV	289	606	IVF	5.-14.SSW	"Mittelwert"
Rempen A [89]	1991	TV	259	259	spontan	5.-14.SSW	"Regressionsanalyse"
Goldstein MD [39]	1991	TV	137	137	spontan	5.-14.SSW	"Lin. Regression."
Dickey RP [25]	1993	TV	107	k.A.	IVF/GIFT	5.-14.SSW	"Mittelwert"
Grisolia G [44]	1993	TV	248	248	spontan	5.-14.SSW	"Polynom. Regression., linear"
Coulam CB [14]	1996	TV	235	361	ass.Fertil.	5.-14.SSW	"lin. Regression."
Bahlmann F [4]	1997	TV	618	618	spontan	5.-14.SSW	"Polynom. Regression."
Lütkemeyer A	2005	TV	259	1721	ass. Fertil.	5.-14.SSW	"Regression. Exponentialfunktion"

Tab. 1.3. Normkurven Scheitel-Steiß-Länge

Autor	Jahr	US	n SS	n Mess.	Befruchtung	Zeitraum	Statistische Methode
Robinson HP [92]	1973	abd	80	214	spontan	6.-14.SSW	k.A.
Robinson HP [93]	1975	abd	k.A.	334	spontan	6.-14.SSW	"gewichtete nicht-lineare Regress."
Drumm JE [28]	1976	abd	253	466	spontan	7.-15.SSW	"least squares parabolic"
Hansmann M [47]	1979	abd	258	370	spontan	7.-20.SSW	"Regressionspolynom 5. Grades"
v.d.Velde E [118]	1980	abd	60	118	spontan	7.-14.SSW	"Exponentialfunktion"
Pedersen JF [84]	1982	abd	101	289	spontan	7.-14.SSW	"Quadratfunktion"
Selbing A [106]	1982	abd	13	52	spontan	< 9 SSW	"least square fit of a parabola"
Fendel H [33]	1984	abd	221	221	spontan	6.-18.SSW	"Polynom 2.Grades"
Campbell S [12]	1985	abd	318	318	spontan	8.-14.SSW	"Mittelwert pro SSW"
McGregor SN [66]	1987	abd	72	72	IVF	7.-14.SSW	"Regression., least squares"
Rossavik IK [99]	1988	abd	19	77	IVF	1.Trimenon	"Lin. Regression"
Degenhardt F [19]	1988	TV	209	225	spontan	6.-13.SSW	"Mittelwert pro SSW"
Vollebergh J [119]	1989	abd	47	47	spontan	6.-13.SSW	"lin. Regression u. Quadratwurzel"
Koornstra G [57]	1990	abd	111	156	spontan	1. Trimenon	"Quadratfunktion"
Holzgreve W [50]	1991	TV	225	523	IVF	5-14 SSW	"Mittelwert"
Izquierdo LA [52]	1991	TV	92	92	spontan	8-12 SSW	"Lineare Regressionsanalyse"
Rempen A [89]	1991	TV	259	259	spontan	5-13 SSW	"Regressionsanalyse"
Goldstein MD [40]	1991	TV	137	137	spontan	5-12 SSW	"Lin. Regression"
Schats R [105]	1991	TV	41	4-8x/SS	IVF	25-42d po	"Mittelwert pro Tag"
Evans J [30]	1991	abd	33	131	spont/ass.	1. Trimenon	„Mittelwert pro Tag“
Hadlock FP [46]	1992	TV	416	k.A	spontan	5-20 SSW	"Regressionsanalyse"
Kustermann A [60]	1992	TV	270	183	spontan	42-108d LMP	"least squares regression analysis"
Grisolia G [44]	1993	TV	248	236	spontan	5-10 SSW	"Regression., Quadratfunktion"
Nisikori K [77]	1993	TV	13	k.A.	IVF	1.Trimenon	"Lin. Regression"
Dickey RP [24]	1993	TV	107	227	IVF/GIFT	31-61d p.o.	"Regression. Exponentialfunktion"
Dickey RP [25]	1993	TV	107	k.A.	IVF/GIFT	27-62d p.o.	"Mittelwert"
Giurgis RR [45]	1993	TV	224	546	IVF/GIFT	1. Trimenon	"Mittelwert"
Daya S [17]	1993	TV	94	1-3/SS	IVF	1. Trimenon	"Polynom. Regression."
Goldstein StR [41]	1994	TV	143	143	spontan	35-75d LMP	"lin. Regression., least quares"
Coulam CB [14]	1996	TV	235	361	ass. Fert.	34-56d LMP	"Regressionsanalyse"
Rosati P [96]	1997	TV	1060	1060	spontan	9-16 SSW	"Polynom. Regression."
Bahlmann F [4]	1997	TV	618	618	spontan	28-94d LMP	"Polynom. Regression. 4. Grades"
Lütkemeyer A	2005	TV	259	1579	IVF/IUI/ICSI	21-75d p.o.	"Regression., Quadratwurzel Y"

Wie im Diskussionsteil noch ausführlich erläutert werden wird, sind diese Referenzperzentilen nur bedingt miteinander vergleichbar, da sie anhand eines unterschiedlichen Patientinnenkollektivs (spontan eingetretene SS versus assistierte Fertilisation), unterschiedlicher US-Technik (transabdominal versus transvaginal) und unterschiedlicher mathematischer Modelle erstellt worden sind. Während die Erstellung von Referenzperzentilen anfangs v. a. der genaueren Festlegung des Geburtstermins diente, untersuchen inzwischen viele Autoren, ob Abweichungen von der Norm Hinweise auf pathologische Störungen wie ein Abortgeschehen (s. Diskussion) oder Chromosomenanomalien [59] [54] geben können.

1.2. Abortschwangerschaft

1.2.1. Definition, Klinik, Epidemiologie

Als Abort wird die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Ausstoßen einer toten Frucht mit einem Geburtsgewicht unter 500 g bezeichnet. Beim Spontanabort wird die Schwangerschaft aus natürlicher Ursache beendet, ein Frühabort liegt bei einem Abortgeschehen bis zur 12. SSW vor. Ein Spätabort wird ab der 12. SSW gezählt.

Klinisch findet sich bei der drohenden Fehlgeburt, Abortus imminens, eine vaginale Blutung mit oder ohne uterine Kontraktionen ohne Eröffnung des äußeren Muttermundes. Sonographisch kann ein vitaler Embryo, eine erhaltene Cervix uteri sowie ein geschlossener innerer Muttermund, evtl. ein perichoriales Hämatom nachgewiesen werden. Beim beginnenden Abort, Abortus incipiens, kommt es unter wehenartigen Kontraktionen zu einer Erweichung und Verkürzung der Cervix uteri mit Dilatation des Zervikalkanals. Sonographisch zudem oft Nachweis einer deformierten Chorionhöhle mit einem nichtvitalen Embryo/Fetus oder eines ausgeprägten perichorialis Hämatoms. Beim Abortus incompletus/completus ist es bereits zu einer teilweisen bzw. vollständigen Ausstoßung des Embryos/Fetus und der Plazenta gekommen. Im Tastbefund findet sich ein für das Gestationsalter zu kleiner Uterus und ein klaffender Zervikalkanal. Sonographisch ist eine Chorionhöhle i. d. R. nicht mehr darstellbar. Beim verhaltenen Abort, missed abortion, kommt es trotz abgestorbener Frucht zu keinen spontanen Abortbestrebungen. Der Uterus ist klinisch kleiner als der Zeit der Amenorrhö entsprechend, die Zervix erscheint derb, der Zervikalkanal ist geschlossen. In der sonographischen Untersuchung ist ein nicht vitaler Embryo nachweisbar, der in der Biometrie häufig für das Gestationsalter zu klein ist [71].

Angaben zur Häufigkeit sind schwierig zu treffen, da man davon ausgeht, dass ein großer Teil der Aborte schon vor der Implantation und damit noch vor Nachweis des β hCG-Anstiegs auftritt [67]. Nach Implantation wird die Abortrate zwischen 30 und 60 % im ersten Trimenon geschätzt, nach Nachweis einer Herzaktion 1-24 %. Die Abortrate ist somit stark vom Schwangerschaftsalter abhängig.

1.2.2. Ursachen, Risikofaktoren, Pathomechanismen [112] [71]

Eine Vielzahl von Risikofaktoren und Ursachen wird mit einer erhöhten Abortrate in Zusammenhang gebracht. Das Spektrum reicht von uterinen Anomalien (Hypoplasie, Fehlbildungen, Adhäsionen, Myome, Zervixinsuffizienz), fehlentwickeltem Endometrium (mechanische, chemische Reizung der Schleimhaut, unterwertige Sekretion des Endometriums), Infektionen (Toxoplasmose, Röteln, Listeriose u. a.), hormonellen Störungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Corpus luteum-Insuffizienz), immunologischen Ursachen (verminderte Bildung blockierender Antikörper gegenüber paternalen Leukozyten bei erhöhter Übereinstimmung des HLA-Systems der Eltern – wird kontrovers diskutiert – , Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern) bis hin zu Genussgiften und Schadstoffen (Nikotin, Alkohol, Zytostatika u. v. a. m.). Als häufigste Ursache für einen Frühabort werden chromosomale Anomalien verantwortlich gemacht. In 50-70 % aller sporadischen Aborte lässt sich ein abnormaler Karyotyp nachweisen [112]. Die genetische Störung kann dabei bei den Eltern liegen (z. B. Robertson'sche Translokation, reziproke Translokation, molekulare Defekte und multifaktorielle Syndrome) oder nur die Frucht selbst betreffen.

Bei einem Großteil der sporadischen Aborte kann keine spezifische Ursache herausgefunden werden, auch bei rekurrierenden Aborten findet sich diese nur in 50 % der Fälle. Obwohl als gesichert gilt, dass oben genannte Faktoren überzufällig häufig mit einem Abortgeschehen assoziiert sind, herrscht über den genauen Pathomechanismus, der letztendlich zum Abort führt, noch weitgehend Unklarheit.

Bei Chromosomenanomalien vermuten einige Autoren das Vorliegen bestimmter "letal genes", die nach einer bestimmten Lebensspanne zum programmierten Zelltod führen [27] [6]. Andere Autoren halten Defekte im Inhibitionsmechanismus, bei denen es zu einer Störung der selektiven Hemmung der Zytotoxizität gegen den semi-allogenen Trophoblasten kommt, für einen wesentlichen Pathomechanismus. Die neuere Literatur betont dagegen v. a. Störungen bei der Implantation. Oh [81] stellt 2002 die Hypothese auf, dass aktiv teilende und migrierende Zellen im Kern des Embryos ähnlich wie bei neoplastischen Zellen ab einer Größe von 3 mm bzw. nach 5 SSW bei ausbleibender Vaskularisierung der Plazenta minder versorgt werden und ihre Wachstumsrate daher vermindern oder das Wachstum sogar einstellen. Da die Vaskularisierung der Plazenta

Folge einer komplexen Interaktion zwischen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren ist, sind auch hier eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren, die ein Abortgeschehen begünstigen, denkbar [65] [64].

1.2.3. Sonographische Zeichen eines Frühabortes

Die meisten Studien zur Beurteilung des 1. Trimenons zielen darauf, die Diagnose eines bereits stattgefundenen Abortes oder die eines drohenden Abortes zu einem einzelnen Untersuchungszeitpunkt zu stellen. Eine einzelne Hormonbestimmung (zumeist β hCG) eignet sich wegen der ausgeprägten Variabilität der Werte i. d. R nicht zu diesem Zweck. Erst die Kinetik, d. h. der fehlende Anstieg oder der Abfall der Hormonkonzentration lässt eine Aussage über den Vitalitätszustand der SS zu. Zudem spiegelt die β hCG Konzentration nicht die Funktion der embryonalen Struktur direkt, sondern die des Trophoblastgewebes wider. Daher ist die Sonographie zur Beurteilung der SS im ersten Trimenon zunehmend in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt [42]. Da die Diagnose eines Abortus completus klinisch und sonographisch leicht zu stellen ist (s. o.), konzentrieren sich die Studien auf die Diagnose des verhaltenen Abortes, "missed abortion" und auf die Diagnose eines drohenden Abortes.

Eindeutig lässt sich die Diagnose stellen, wenn die zuvor sicher nachgewiesene embryonale Herzaktion zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt nicht mehr nachweisbar ist. Schwieriger ist die Diagnose, wenn das Abortgeschehen zu einem frühen Zeitpunkt noch vor Auftreten der Herzaktion eintritt. Vor allem bei Terminunklarheit ist die Abgrenzung zwischen Frühabort und noch frühem Schwangerschaftsstadium von wesentlicher Bedeutung [48].

Viele sonomorphologische Zeichen weisen auf einen stattgefundenen Abort hin: eine dünne choriodeziduale Reaktion, eine schwache choriodeziduale Amplitude, eine irreguläre Kontur des Chorions, die Abwesenheit des doppelten Deziduasackes, eine abnormale Position des Fruchtsackes im unteren Uterinsegment, ein abnormal geformter, kalzifizierter oder echoreicher Dottersack [79] [80] [2]. Diese Zeichen unterliegen alle einem gewissen subjektiven Moment und erfüllen nicht die schon 1975

gestellte Forderung eines der Pioniere des Einsatzes von Ultraschall in der Frühgravidität, H. P. Robinson: "In clinical terms, the primary object was to ensure that the criteria of abnormality were sufficiently stringent to allow a pregnancy diagnosed as being abnormal to be terminated on sonar evidence alone without fear of error." [95].

Es sind daher direkt messbare objektive Kriterien entwickelt worden, die eine sichere Abortdiagnose ermöglichen sollen. Die sogenannten "threshold level" definieren Zeitpunkte, an denen eine bestimmte Struktur bei intakter SS auf jeden Fall nachweisbar sein muss. Nach DEGUM-Empfehlung [90] gelten aktuell folgende "threshold level" im Rahmen einer transvaginal durchgeführten Untersuchung als sicher:

Tab. 1.4. "threshold level" nach Empfehlung der DEGUM Stufe III [90]

CSD \geq 10 mm	Dottersack muss nachweisbar sein
CSD \geq 20 mm	Embryonalstruktur muss nachweisbar sein
SSL \geq 5 mm	Herzaktion muss nachweisbar sein

Trotzdem empfahl Rowling 1997 [102], Ultraschallparameter nur als Leitlinie zu nehmen und serielle US- und β hCG-Bestimmungen durchzuführen, bevor die Abortdiagnose mit den entsprechenden endgültigen Konsequenzen gestellt wird. So zeigte sie in einer Studie, dass beispielsweise das zum damaligen Zeitpunkt noch als sicher geltende "threshold level", ab 16 mm CSD müsse eine Embryonalstruktur sichtbar sein, in mehreren Fällen zu der Falschdiagnose eines Abortes geführt hätte.

Sehr viel ungenauer werden die Angaben, wenn es um die Vorhersage eines drohenden Abortes eines noch vitalen Embryos mit nachweisbarer Herzaktivität geht. In der Regel werden nur Assoziationen von einzelnen ultrasonographischen Kriterien mit einer erhöhten Abortwahrscheinlichkeit beschrieben.

Einige Autoren weisen auf die erhöhte Abortrate bei Nachweis größerer subchorialer Hämatome hin [68] [23] [5]. Andere Autoren messen einer abnormen Dottersackgröße eine hohe prognostische Aussagekraft bzgl. eines Abortgeschehens bei [110] [13] [58]. Ein abnormal großer und hydropischer Dottersack kann ein Indikator für ein

metabolisches Ungleichgewicht zwischen der Chorionflüssigkeit, dem Dottersack sowie dem sich entwickelnden Embryo sein, was zum späteren Abort führen kann.

Eine hohe Spezifität kommt auch dem Herzfrequenzabfall für die Abortvorhersage zu [104] [1].

Ein großer Teil der Studien beschäftigt sich mit der Auswertung biometrischer Daten der Chorion- und Scheitel-Steiß-Längen-Messung. Dabei werden entweder CSD und SSL in Beziehung zueinander gesetzt oder die Messwerte direkt auf das Gestationsalter bezogen und das Abweichen vom Normbereich geprüft. Auf diese Studien wird im Diskussionsteil dieser Arbeit ausführlich eingegangen werden.

Gemeinsam ist allen Parametern, dass sie zum Zeitpunkt einer noch vitalen Schwangerschaft nicht mit hinreichender Sicherheit ein Abortgeschehen voraussagen können. Welcher Parameter allerdings die höchste Trennschärfe zwischen intakten und Abortschwangerschaften erzielt, lässt sich anhand der Studien nicht bestimmen. Eine systematische Evaluation der einzelnen Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft und somit eine bessere Vergleichbarkeit untereinander ist bisher noch nicht erfolgt.

1.3. Receiver-Operating-Characteristic (ROC)- Analyse [91] [74] [113]

In der Medizin wird zur Entscheidungsfindung auf eine Vielzahl unterschiedlicher und zum Teil konkurrierender Untersuchungsmethoden und Tests zurückgegriffen.

Eine gute quantitative Beurteilung des Grades der intrinsischen Genauigkeit eines diagnostischen Systems hat entscheidende Vorteile für den Untersucher. Sie kann bei der Entscheidung helfen, ob und wann ein Test eingesetzt werden sollte, welcher Test bei konkurrierenden Verfahren der effektivere ist, wie viel Vertrauen in das Ergebnis zu setzen ist oder ob ergänzende Tests zur Steigerung der diagnostischen Trennschärfe sinnvoll sind.

Eine einfache und zugleich höchst effektive Methode zur Genauigkeitsmessung ist die der ROC-Analyse. Die Idee stammt aus den 1950ern aus Signal-Detektions-Studien von Radargeräten. Ein Großteil der diagnostischen Systeme unterscheidet wie die Radargeräte lediglich zwischen zwei Alternativen: er versucht, ein definiertes "signal"-Ereignis von "noise"-Ereignissen abzugrenzen. Eine perfekte Diskriminierung ist in vielen Fällen nicht möglich, da sich die Häufigkeitsverteilung beider Ereignisse oft überschneidet.

Die Ergebnisse bei zwei alternativen Ereignissen und zwei diagnostischen Möglichkeiten lassen sich demnach in einer Vier-Felder-Tafel zusammenfassen:

"true positives" ("signal"-Ereignisse, die als solche diagnostiziert worden sind), "true negatives" ("noise"-Ereignisse, die als solche diagnostiziert worden sind), "false positives" ("noise"-Ereignisse, die fälschlicherweise als "signal"-Ereignisse diagnostiziert worden sind) und "false negatives" ("signal"-Ereignisse, die fälschlicherweise als "noise"-Ereignisse diagnostiziert worden sind). Betrachtet man statt der einfachen Häufigkeiten der vier Ergebnisse Proportionen, so enthalten bereits zwei Proportionen die gesamte Information über die Ergebnisse. Zumeist werden die Sensitivität sowie die Spezifität als Parameter für die Genauigkeit eines diagnostischen Systems angegeben. Der entscheidende Nachteil hierbei ist, dass diese Parameter direkt vom kritischen Wert "teta" (in der englischen Literatur i. d. R. als "cut-off-level" bezeichnet) abhängen, also dem Entscheidungskriterium, nach dem ein Ereignis als

positiv oder negativ gewertet wird. Wählt man "teta" sehr großzügig, wird man fast alle positiven Ereignisse als solche erkennen, also eine hohe Sensitivität erzielen. Diese wird jedoch durch eine ebenfalls große Anzahl an falsch positiven Ergebnissen und damit einer niedrigen Spezifität erkauft und umgekehrt. Die Wahl von "teta" hängt vom Untersucher ab, der eine Kosten-Nutzen-Abwägung treffen muss.

Bei Screeninguntersuchungen wird beispielsweise der Sensitivität die größere Bedeutung beigemessen, bei Diagnosebestätigung eher der Spezifität. Da sich Sensitivität und Spezifität zusammen verändern, sollte ein Genauigkeitsmaß für das betreffende diagnostische System bestimmt werden, welches für jede beliebige Wahl des kritischen Wertes gleichermaßen zutrifft.

Beim Erstellen der ROC-Kurve werden Sensitivitäts-/Spezifitäts-Paare an unterschiedlichen kritischen Werten "teta" gebildet. Die Werte für die Sensitivität auf der y-Achse werden gegen die "false positive proportion" (entsprechend 1-Spezifität) auf der x-Achse aufgetragen und zu einer Kurve verbunden. Die Proportion der Fläche unter der gesamten Kurve liefert nun den AUC-Wert ("area under curve"), der als einzelner Wert die gesamte Kurve repräsentiert und ein generelles Maß für die Genauigkeit des diagnostischen Systems liefert. Einen AUC-Wert von 0,5 kann ein System rein per Zufall erreichen, ein Wert von 1,0 bedeutet eine perfekte Diskriminierung zwischen positiven und negativen Ereignissen.

Somit bietet die ROC-Kurve eine elegante Lösung, die intrinsische Genauigkeit von diagnostischen Systemen unabhängig von Ereignishäufigkeiten oder Entscheidungskriterien zu evaluieren. Sie wurde in den 50er Jahren zunächst von der experimentellen Psychologie genutzt, findet jedoch zunehmend Verbreitung in der medizinischen Diagnostik, v. a. bei der Bewertung bildgebender Verfahren.

1.4. Ziel der Arbeit

Im routinemäßig durchgeführten vaginalen Ultraschall in der Frühschwangerschaft ist eines der Ziele der Nachweis einer „intakten“ Schwangerschaft in Abgrenzung zur abnormal verlaufenden Schwangerschaft, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Abort enden wird. Regelmäßig werden zu diesem Zweck Messwerte wie Scheitel-Steiß-Länge (SSL), Choriondurchmesser (CSD) u. a. erhoben. Eine systematische Bewertung der Aussagekraft dieser Parameter ist bisher jedoch erst in Ansätzen erfolgt.

Ziel dieser Studie ist es, die intrinsische Genauigkeit einer einzelnen transvaginalen CSD- oder SSL-Messung zur Abortvorhersage in Frühschwangerschaften nach assistierter Fertilisation zu bestimmen. Als prognostisches Kriterium wird jeweils das Abweichen vom Normbereich geprüft. Anhand von seriell erhobenen Messdaten aus 259 genau datierten intakten Einlingsschwangerschaften nach assistierter Fertilisation wird mittels Regressionsanalyse eine Normkurve angepasst und Konfidenzintervalle berechnet. Die Messwerte aus den Abortschwangerschaften desselben Patientinnenkollektivs werden mit diesem Normbereich verglichen. Anschließend wird in der ROC-Analyse die intrinsische Genauigkeit einer SSL- und CSD-Messung zur Abortvorhersage im ersten Trimenon ermittelt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientinnenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst sonographische Daten von Patientinnen der Funktionseinheit für assistierte Fertilisation in der Frauenklinik und im Institut für Reproduktionsmedizin am Zentrum für Frauenheilkunde der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, bei denen im Zeitraum vom Januar 1990 bis Dezember 1995 mit Hilfe der assistierten Fertilisation (in-vitro-Fertilisation IVF, intrauterine Insemination IUI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion ICSI) eine Schwangerschaft eingetreten war. Die Paare wurden aus der Hormonsprechstunde der Poliklinik in der Universitätsfrauenklinik Münster weitergeleitet oder von niedergelassenen Frauenärzten direkt zur assistierten Fertilisation überwiesen.

2.2. Transvaginale Ultraschalluntersuchungen

2.2.1. Messdaten

In dieser Studie wurden retrospektiv Daten aus rund 3200 Ultraschalluntersuchungen von 72 nach ICSI, 147 nach IUI und 281 nach IVF eingetretenen Schwangerschaften ausgewertet. Die Daten stammen aus 73 SS, die im Frühabort endeten, aus 259 Einlings-SS und aus 76 Mehrlingsschwangerschaften. In die Auswertung einbezogen wurden lediglich Schwangerschaften, bei denen ein β -hCG-Wert >100 IU/ml sowie ein intrauteriner Fruchtsack nachweisbar waren. Somit wurden Extrauterin graviditäten oder rein biochemisch nachweisbare Schwangerschaften nicht berücksichtigt.

Die erste Ultraschallmessung wurde routinemäßig an dem Tag durchgeführt, an dem ein β -hCG-Wert von >100 IU/ml erreicht wurde. Die Patientinnen wurden während des ersten Trimenons zunächst etwa in dreitägigem, später in einwöchigem Abstand seriell untersucht. Bei einer intakten SS wurden etwa 6 Messungen durchgeführt.

Die Messwerte wurden demnach bei Routineuntersuchungen ohne besondere Indikationsstellung (wie etwa drohender Abort) erhoben. Die Untersuchungen wurden

etwa bis Tag 70 nach Ovarialpunktion bzw. Insemination durchgeführt, womit der Zeitraum des kompletten ersten Trimenons eingeschlossen war.

Die Tage werden in dieser Studie jeweils als Tage nach Ovarialpunktion bzw. Insemination angegeben, da dies mit dem Eisprung bei spontan eingetretenen Schwangerschaften gleichgesetzt werden kann, was den Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur erleichtert. Die Angaben zum Schwangerschaftsausgang beziehen sich jeweils auf das Ende des ersten Trimenons, so dass lediglich die Frühaborte erfasst wurden.

2.2.2. Ultraschallgeräte

Siemens SL1 und SD250 (München, Deutschland)

Logiq 500 (Kranzbühler, Solingen, Deutschland)

Endovaginaler 7 MHz real-time-Transducer

2.2.3. Untersucher

In transvaginalem Ultraschall im ersten Trimenon erfahrene Ärzteteam der Funktionseinheit für assistierte Fertilisation der Frauenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

2.2.4. Messtechnik

Chorionsackdurchmesser CSD: Das Chorion wurde jeweils an der Innenseite abgegriffen. Aus den maximalen Durchmessern dreier senkrecht aufeinander stehender Ebenen wurde der arithmetische Mittelwert gebildet.

Scheitel-Steiß-Länge SSL: Der Embryo wurde jeweils in seiner größten Länge ohne Extremitäten gemessen. Da klinisch gebräuchlich, wird der Begriff „Scheitel-Steiß-Länge“ SSL verwendet, obwohl erst ab der 8. SSW die größte Länge mit der SSL identisch ist [40].

2.3. Statistische Auswertung

2.3.1. Erstellung von Normkurven für CSD und SSL mittels Regressionsanalyse

Es wurden lediglich die sonographisch erhobenen Messwerte von CSD und SSL aus den 259 intakten Einlingsschwangerschaften des oben genannten Kollektivs in die Berechnung einbezogen. Ausschlusskriterien waren demnach Daten, die aus Mehrlingsschwangerschaften oder aus im Frühabort endenden Schwangerschaften stammten. Ebenso ausgeschlossen waren Werte aus SS, die mit maternalen Erkrankungen einhergingen, die das Wachstum des Embryos beeinflussen könnten.

Mittels Regressionsanalyse wurde eine Mittelwertkurve an die Messdaten angepasst. Dabei gibt die x-Achse die Tage nach Ovarialpunktion bzw. Insemination, die y-Achse die Messwerte für CSD oder SSL wieder. Die Analyse wurde mit dem Statistikprogramm „StatGraph“ durchgeführt. Die Wahl des mathematischen Modells beruhte auf statistischer Signifikanz, welche anhand der Bestimmung von Korrelations- und Regressionskoeffizienten ermittelt wurde. Vom ausgewählten Modell wurden dann die Konfidenzintervalle berechnet (95 %, 75 %, 55 %, 35 %, 15 %, 5 %).

2.3.2. Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse

Für die ROC-Analyse müssen unterschiedliche “cut-off-levels“ definiert werden, die jeweils eine eindeutige Bewertung eines Messwertes als in einen Abort oder nicht in einen Abort endende Schwangerschaft ermöglicht. In dieser Studie wurden die 95 %-, 75 %-, 55 %-, 35 %-, 15 %- und 5 %-Konfidenzintervalle der zuvor ermittelten Normkurve als “cut-off-levels“ definiert.

Anschließend wurden die Messwerte der im Abort endenden SS und der intakten SS jeweils daraufhin geprüft, ob sie außerhalb oder innerhalb der Konfidenzintervalle lagen. Dabei wurde ein Messwert aus einer Abort-SS, der außerhalb des Konfidenzintervalles lag, als “true positive“ im Hinblick auf die Abortvorhersage gewertet, ein Messwert einer Abort-SS, der innerhalb lag, als “false negative“, ein Messwert einer intakten SS, der außerhalb des Konfidenzintervalles lag, als “false

positive“, ein Messwert einer intakten SS, der innerhalb des Konfidenzintervalles lag, als “true negative“. Die Sensitivität des Verfahrens wurde durch den Quotienten der Anzahl der “true positives“ durch die Anzahl aller Abort-SS, die Spezifität aus dem Quotienten der Anzahl der “true negatives“ durch die Anzahl aller intakten Einlings-SS ermittelt.

In ein Diagramm wurden dann für jedes “cut-off-level“ getrennt die Sensitivität (der “true positive fraction“ entsprechend) auf die Y-Achse und 1-Spezifität (der “false positive fraction“ entsprechend) auf die X-Achse aufgetragen. Die Punkte wurden zur ROC-Kurve verbunden und die Fläche unterhalb dieser Kurve berechnet. Diese Fläche ergab den “AUC-Wert“ (“area under curve“), der ein Maß für die intrinsische Genauigkeit dieses Verfahrens darstellt.

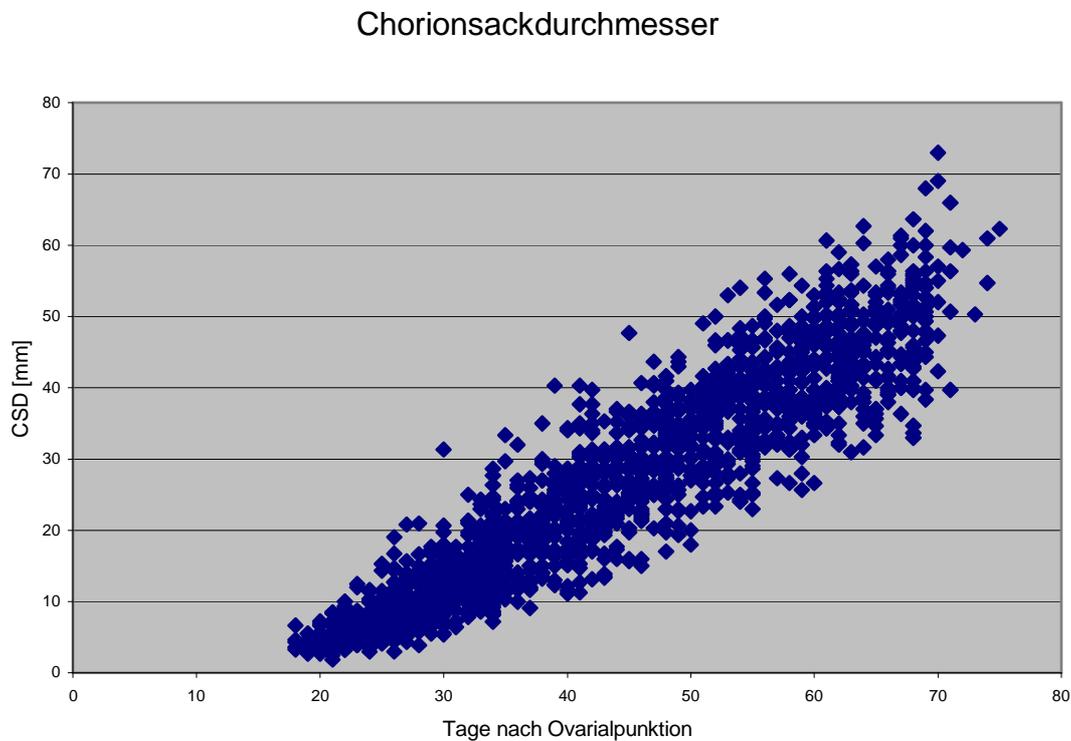
3. Ergebnisteil

3.1. Chorionsackdurchmesser CSD

3.1.1. Graphische Darstellung der Messwerte

Graphische Darstellung aller für den CSD erhobenen Messwerte aus intakten Einlingsschwangerschaften in Abhängigkeit vom Gestationsalter:

Abb. 3.1.



3.1.2. Regressionsanalyse

Verschiedene mathematische Modelle wurden per Regressionsanalyse an die Messwerte angepasst und die jeweiligen Korrelations- und Regressionskoeffizienten ermittelt. Das Modell mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten – die Exponentialfunktion $Y=\exp(a+b/X)$ – wurde für die folgenden Berechnungen ausgewählt. Tabelle 3.1. fasst die mathematischen Modelle mit den zugehörigen Korrelations- und Regressionskoeffizienten zusammen:

Tab. 3.1. Regressionsanalyse CSD

Math. Modell	Korrelation.	R-Squared (%)
S-kurve	-0,94	88,48
Multiplicative	0,94	88,17
Square root-Y	0,94	88,09
Linear	0,94	87,70
Square root-X	0,93	86,87
Logarithmic-X	0,92	84,85
Exponential	0,91	83,13
Reciprocal-X	-0,88	77,33
Double reciprocal	0,87	76,24
Reciprocal-Y	no fit	no fit
Logistic	no fit	no fit
Log Probit	no fit	no fit
S-curve model:	$Y=\exp(a+b/X)$	

Legende: „Korrelation.“=Korrelationskoeffizient,
 „R-Squared“=Regressionskoeffizient

Tabelle 3.2. gibt die anhand des mathematischen Modells berechneten Werte für Mittelwert und Konfidenzintervalle (5 %, 10 %, 35 %, 55 %, 75 % und 95 %) in Abhängigkeit vom Gestationsalter wieder:

Tab. 3.2. Mittelwerte und Konfidenzintervalle des CSD

Tag	predCSD	95%	75%	55%	35%	15%	5%	ul 95%	ul 75%	ul 55%	ul 35%	ul 15%	ul 5%
18	2,48	1,51	1,86	2,05	2,22	2,37	2,45	4,08	3,32	3,01	2,79	2,61	2,61
19	3,07	1,87	2,29	2,54	2,74	2,92	3,02	5,03	4,10	3,71	3,44	3,22	3,22
20	3,71	2,26	2,77	3,06	3,31	3,54	3,65	6,08	4,96	4,49	4,16	3,89	3,89
21	4,40	2,69	3,29	3,64	3,93	4,20	4,33	7,22	5,89	5,33	4,94	4,62	4,62
22	5,15	3,14	3,85	4,25	4,59	4,91	5,07	8,44	6,88	6,23	5,77	5,40	5,40
23	5,93	3,62	4,44	4,90	5,29	5,66	5,84	9,73	7,93	7,18	6,65	6,22	6,22
24	6,76	4,13	5,06	5,59	6,03	6,45	6,66	11,08	9,04	8,18	7,58	7,09	7,09
25	7,63	4,65	5,71	6,30	6,80	7,27	7,51	12,50	10,19	9,22	8,55	8,00	8,00
26	8,52	5,20	6,38	7,04	7,60	8,12	8,39	13,96	11,38	10,31	9,55	8,94	8,94
27	9,44	5,76	7,06	7,80	8,42	9,00	9,29	15,47	12,62	11,42	10,58	9,90	9,90
28	10,39	6,34	7,77	8,58	9,26	9,90	10,22	17,02	13,88	12,56	11,64	10,89	10,89
29	11,35	6,93	8,49	9,38	10,12	10,82	11,17	18,60	15,17	13,73	12,72	11,90	11,90
30	12,33	7,52	9,23	10,19	11,00	11,76	12,14	20,20	16,47	14,91	13,82	12,93	12,93
31	13,32	8,13	9,97	11,01	11,88	12,70	13,11	21,83	17,80	16,12	14,94	13,97	13,97
32	14,33	8,74	10,72	11,84	12,78	13,66	14,10	23,47	19,14	17,33	16,06	15,03	15,03
33	15,34	9,36	11,48	12,68	13,68	14,63	15,10	25,13	20,50	18,55	17,20	16,09	16,09
34	16,36	9,98	12,24	13,52	14,59	15,60	16,10	26,80	21,86	19,79	18,34	17,15	17,15
35	17,38	10,61	13,01	14,37	15,50	16,57	17,11	28,47	23,22	21,02	19,48	18,23	18,23
36	18,40	11,23	13,77	15,21	16,41	17,55	18,11	30,15	24,59	22,26	20,63	19,30	19,30
37	19,42	11,86	14,54	16,06	17,33	18,52	19,12	31,83	25,95	23,50	21,78	20,37	20,37

38	20,45	12,48	15,30	16,90	18,24	19,49	20,13	33,50	27,32	24,73	22,92	21,44	21,44
39	21,47	13,10	16,07	17,75	19,15	20,47	21,13	35,17	28,68	25,96	24,06	22,51	22,51
40	22,48	13,72	16,82	18,58	20,05	21,43	22,13	36,83	30,04	27,19	25,20	23,58	23,58
41	23,49	14,34	17,58	19,42	20,95	22,40	23,12	38,49	31,39	28,41	26,33	24,64	24,64
42	24,49	14,95	18,33	20,25	21,85	23,35	24,11	40,13	32,73	29,63	27,46	25,69	25,69
43	25,49	15,56	19,08	21,07	22,74	24,31	25,09	41,77	34,06	30,84	28,58	26,74	26,74
44	26,48	16,16	19,82	21,89	23,62	25,25	26,07	43,39	35,38	32,03	29,69	27,77	27,77
45	27,46	16,76	20,55	22,70	24,50	26,19	27,03	45,00	36,70	33,22	30,79	28,80	28,80
46	28,44	17,36	21,28	23,51	25,36	27,11	27,99	46,59	38,00	34,40	31,88	29,82	29,82
47	29,40	17,94	22,00	24,31	26,22	28,03	28,94	48,17	39,28	35,56	32,96	30,84	30,84
48	30,36	18,53	22,72	25,09	27,08	28,94	29,88	49,74	40,56	36,72	34,03	31,84	31,84
49	31,30	19,10	23,42	25,88	27,92	29,84	30,81	51,29	41,82	37,86	35,09	32,83	32,83
50	32,23	19,67	24,12	26,65	28,75	30,73	31,73	52,82	43,07	38,99	36,14	33,81	33,81
51	33,16	20,24	24,82	27,41	29,58	31,62	32,64	54,33	44,31	40,11	37,17	34,78	34,78
52	34,07	20,79	25,50	28,17	30,39	32,49	33,54	55,83	45,53	41,21	38,20	35,73	35,73
53	34,97	21,34	26,17	28,91	31,20	33,35	34,43	57,31	46,73	42,31	39,21	36,68	36,68
54	35,87	21,89	26,84	29,65	31,99	34,20	35,30	58,77	47,93	43,39	40,21	37,62	37,62
55	36,75	22,43	27,50	30,38	32,78	35,04	36,17	60,21	49,10	44,45	41,20	38,54	38,54
56	37,62	22,96	28,15	31,10	33,55	35,87	37,03	61,64	50,27	45,51	42,17	39,45	39,45
57	38,48	23,48	28,80	31,81	34,32	36,69	37,87	63,05	51,41	46,54	43,14	40,36	40,36
58	39,33	24,00	29,43	32,51	35,08	37,50	38,71	64,44	52,55	47,57	44,09	41,24	41,24
59	40,16	24,51	30,06	33,20	35,82	38,29	39,53	65,81	53,67	48,58	45,03	42,12	42,12
60	40,99	25,01	30,67	33,88	36,56	39,08	40,35	67,17	54,77	49,58	45,95	42,99	42,99
61	41,80	25,51	31,28	34,56	37,29	39,86	41,15	68,50	55,86	50,57	46,87	43,84	43,84
62	42,61	26,00	31,89	35,22	38,00	40,63	41,94	69,82	56,94	51,54	47,77	44,69	44,69
63	43,40	26,49	32,48	35,88	38,71	41,38	42,72	71,12	58,00	52,50	48,66	45,52	45,52
64	44,18	26,96	33,07	36,53	39,41	42,13	43,49	72,41	59,04	53,45	49,54	46,34	46,34
65	44,96	27,43	33,64	37,16	40,10	42,86	44,25	73,67	60,07	54,38	50,40	47,15	47,15
66	45,72	27,90	34,21	37,79	40,78	43,59	45,00	74,92	61,09	55,31	51,26	47,95	47,95
67	46,47	28,36	34,78	38,41	41,45	44,31	45,74	76,15	62,10	56,21	52,10	48,74	48,74
68	47,21	28,81	35,33	39,03	42,11	45,01	46,47	77,37	63,09	57,11	52,93	49,52	49,52
69	47,94	29,25	35,88	39,63	42,76	45,71	47,19	78,57	64,06	58,00	53,75	50,28	50,28
70	48,66	29,69	36,42	40,23	43,40	46,40	47,90	79,75	65,03	58,87	54,56	51,04	51,04
71	49,37	30,13	36,95	40,81	44,04	47,08	48,60	80,91	65,98	59,73	55,36	51,78	51,78
72	50,07	30,56	37,47	41,39	44,66	47,74	49,29	82,06	66,92	60,58	56,14	52,52	52,52
73	50,77	30,98	37,99	41,96	45,28	48,40	49,97	83,20	67,84	61,41	56,92	53,24	53,24
74	51,45	31,39	38,50	42,53	45,89	49,05	50,64	84,31	68,75	62,24	57,68	53,96	53,96
75	52,12	31,80	39,00	43,08	46,49	49,69	51,30	85,42	69,65	63,05	58,44	54,66	54,66

Legende: „Tag“= Tage nach Ovarialpunktion bzw. Insemination, „pred CSD“= „predicted CSD“= geschätzter Mittelwert, „ul/l“=upper/lower limit“ untere und obere Grenze des Konfidenzintervalls

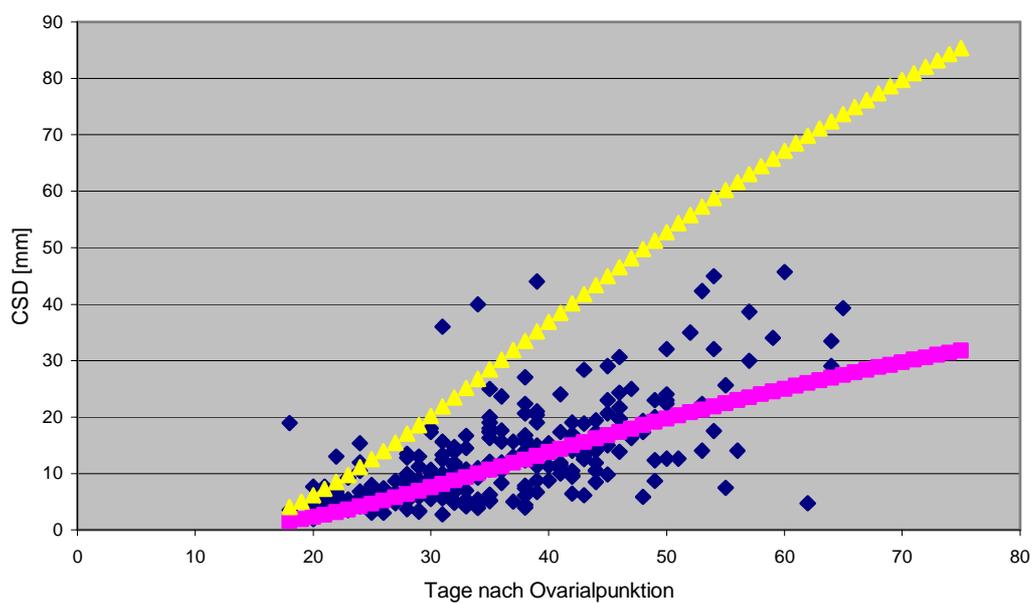
3.1.3. Ergebnis der ROC-Analyse CSD

Als „cut-off-levels“ zur eindeutigen Zuordnung eines Messwertes als Abort oder Nicht-Abort dienten die 95 %-, 75 %-, 55 %-, 35 %-, 10 %- und 5 %-Konfidenzintervalle (KI) der Normkurve.

Graphische Darstellung der Messwerte aus Abortschwangerschaften in Relation zum 95 %-Konfidenzintervall der Normkurve intakter Einlingsschwangerschaften (der Übersichtlichkeit halber wurden die übrigen Konfidenzintervalle nicht mit dargestellt):

Abb. 3.2.

CSD-Messwerte aus Abortschwangerschaften in Relation zum 95% Konfidenzintervall



Folgende Ereignisse sind möglich:

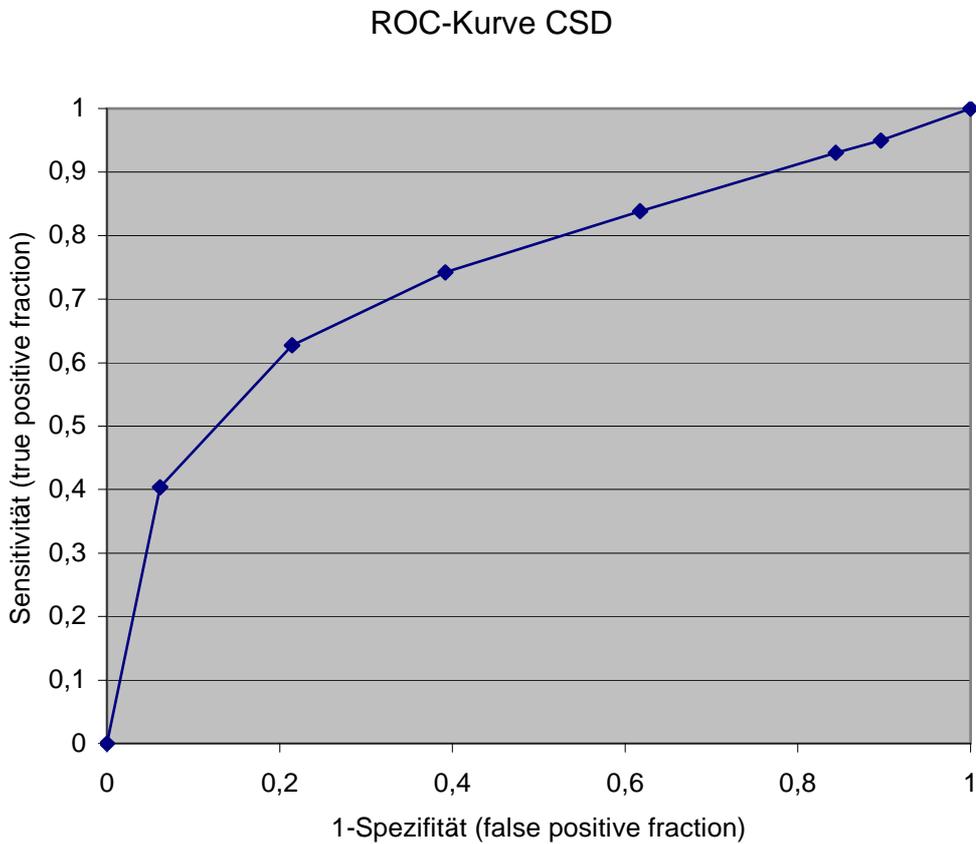
- “true positive“: der Messwert liegt außerhalb des Konfidenzintervalls, der Abort wird richtig vorhergesagt
- “false negative“: der Messwert liegt innerhalb des Konfidenzintervalls, die SS mündet dennoch in einen Abort
- “true negative“: der Messwert liegt innerhalb des Konfidenzintervalls, die SS bleibt intakt
- “false positive“: der Messwert liegt außerhalb des Konfidenzintervalls, dennoch bleibt die SS intakt

Tab. 3.3. Ergebnis der Auszählung

KI	true positive	false negative	false positive	true negative	Spezifität	1-Spezifität.	Sensitivität
95%	105	155	106	1615	0,94	0,06	0,4
75%	163	97	369	1352	0,79	0,21	0,63
55%	193	67	674	1047	0,61	0,39	0,74
35%	218	42	1063	658	0,32	0,62	0,84
15%	242	18	1453	268	0,16	0,84	0,93
5%	247	13	1543	178	0,10	0,90	0,95

Legende: „KI“ = Konfidenzintervall

Abb. 3.3



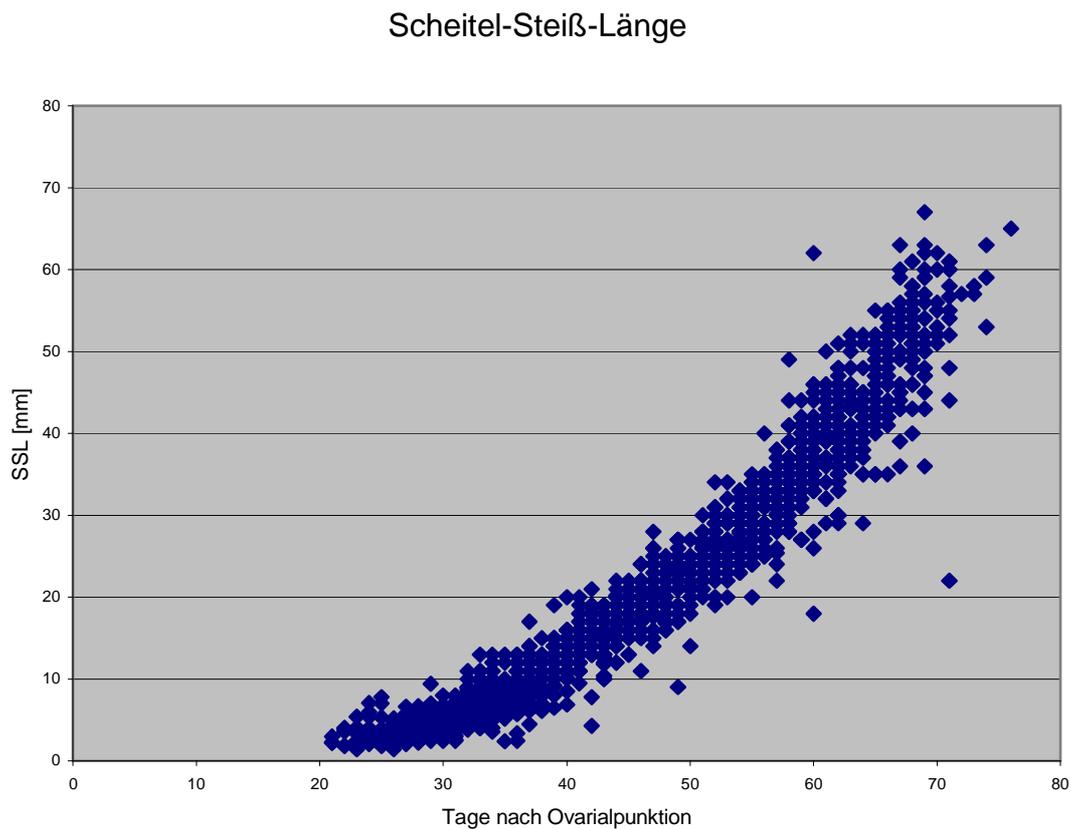
Als Ergebnis der ROC-Analyse ergab sich für die intrinsische Genauigkeit einer einzelnen CSD-Messung zur Abortvorhersage im ersten Trimenon ein AUC-Wert (“area under curve“) von 0,74.

3.2. Scheitel-Steiß-Länge SSL

3.2.1. Graphische Darstellung der Messwerte

Graphische Darstellung aller für die SSL erhobenen Messwerte aus intakten Einlingsschwangerschaften in Abhängigkeit vom Gestationsalter:

Abb. 3.4.



3.2.2. Regressionsanalyse

Verschiedene mathematische Modelle wurden per Regressionsanalyse an die Messwerte angepasst und die jeweiligen Korrelations- und Regressionskoeffizienten ermittelt. Das Modell mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten – die Y-Quadratwurzel $Y=(a+b*X)^2$ – wurde für die folgenden Berechnungen ausgewählt. Tabelle 3.4. fasst die mathematischen Modelle mit den zugehörigen Korrelations- und Regressionskoeffizienten zusammen:

Tab 3.4. Regressionsanalyse SSL

Math. Model	Korrelation.	R-Squared (%)
Square root-Y	0,98	95,29
Multiplicative	0,97	93,78
S-curve	-0,96	92,23
Linear	0,96	91,98
Exponential	0,95	91,02
Square root-X	0,94	89,22
Logarithmic-X	0,92	85,51
Double reciprocal	0,88	77,43
Reciprocal-X	-0,87	75,59
Reciprocal-Y	no fit	no fit
Logistic	no fit	no fit
Log Probit	no fit	no fit
Square root-Y	$Y=(a+b \cdot X)^2$	

Legende: „Korrelation.“=Korrelationskoeffizient,
 „R-Squared“=Regressionskoeffizient

Tabelle 3.5. gibt die anhand des mathematischen Modells berechneten Werte für Mittelwert und Konfidenzintervalle (5 %, 15 %, 35 %, 55 %, 75 % und 95 %) in Abhängigkeit vom Gestationsalter wieder:

Tab 3.5. Mittelwerte und Konfidenzintervalle der SSL

Tag	predSSL	ll 95%	ll 75%	ll 55%	ll 35%	ll 15%	ll 5%	ul 95%	ul 75%	ul 55%	ul 35%	ul 15%	ul 5%
18,00	0,64	0,01	0,14	0,27	0,40	0,53	0,60	2,32	1,50	1,16	0,94	0,76	0,68
19,00	0,86	0,04	0,25	0,42	0,58	0,73	0,81	2,72	1,82	1,45	1,19	0,99	0,90
20,00	1,11	0,11	0,39	0,60	0,78	0,96	1,06	3,15	2,18	1,77	1,48	1,26	1,15
21,00	1,39	0,21	0,57	0,81	1,02	1,23	1,33	3,61	2,56	2,56	1,81	1,81	1,44
22,00	1,70	0,34	0,77	1,05	1,29	1,52	1,64	4,10	2,98	2,50	2,16	1,88	1,76
23,00	2,04	0,50	1,01	1,32	1,59	1,85	1,98	4,62	3,43	3,43	2,55	2,55	2,11
24,00	2,42	0,69	1,28	1,63	1,92	2,20	2,34	5,18	3,91	3,36	2,96	2,64	2,49
25,00	2,82	0,92	1,58	1,97	2,29	2,59	2,75	5,77	4,43	3,83	3,41	3,06	2,90
26,00	3,26	1,18	1,91	2,33	2,69	3,01	3,18	6,39	4,97	4,97	3,89	3,89	3,34
27,00	3,73	1,46	2,27	2,73	3,11	3,47	3,64	7,04	5,55	4,88	4,40	4,00	3,82
28,00	4,23	1,78	2,67	3,16	3,57	3,95	4,14	7,72	6,15	5,45	4,95	4,52	4,33
29,00	4,76	2,14	3,10	3,63	4,06	4,47	4,66	8,44	6,79	6,79	5,52	5,52	4,87
30,00	5,33	2,52	3,55	4,12	4,59	5,01	5,22	9,18	7,46	7,46	6,13	6,13	5,44
31,00	5,93	2,93	4,04	4,65	5,14	5,59	5,81	9,96	8,17	8,17	6,77	6,77	6,04
32,00	6,55	3,38	4,56	5,21	5,73	6,20	6,44	10,77	8,90	8,90	7,44	7,44	6,67
33,00	7,21	3,86	5,12	5,80	6,34	6,84	7,09	11,61	9,67	9,67	8,14	8,14	7,34
34,00	7,90	4,37	5,70	6,42	6,99	7,52	7,77	12,48	10,46	10,46	8,87	8,87	8,03
35,00	8,63	4,91	6,32	7,07	7,67	8,22	8,49	13,38	11,29	11,29	9,64	9,64	8,76
36,00	9,38	5,48	6,97	7,76	8,39	8,96	9,24	14,32	12,15	12,15	10,43	10,43	9,52

37,00	10,17	6,09	7,65	8,47	9,13	9,73	10,02	15,29	13,05	13,05	11,26	11,26	10,31
38,00	10,98	6,72	8,36	9,22	9,91	10,53	10,83	16,28	13,97	13,97	12,12	12,12	11,14
39,00	11,83	7,39	9,10	10,00	10,71	11,36	11,67	17,31	14,92	13,82	13,01	12,32	11,99
40,00	12,71	8,09	9,87	10,81	11,55	12,22	12,55	18,38	15,91	15,91	13,93	13,93	12,88
41,00	13,63	8,82	10,68	11,65	12,42	13,12	13,46	19,47	16,93	16,93	14,89	14,89	13,80
42,00	14,57	9,58	11,52	12,53	13,32	14,04	14,39	20,60	17,98	17,98	15,87	15,87	14,75
43,00	15,55	10,38	12,39	13,43	14,26	15,00	15,36	21,75	19,06	19,06	16,89	16,89	15,73
44,00	16,55	11,21	13,29	14,37	15,22	15,99	16,37	22,94	20,18	20,18	17,94	17,94	16,74
45,00	17,59	12,06	14,22	15,34	16,22	17,01	17,40	24,16	21,32	21,32	19,02	19,02	17,79
46,00	18,66	12,95	15,18	16,34	17,25	18,07	18,46	25,41	22,50	22,50	20,13	20,13	18,86
47,00	19,76	13,87	16,18	17,37	18,31	19,15	19,56	26,69	23,71	23,71	21,28	21,28	19,97
48,00	20,90	14,82	17,21	18,43	19,40	20,27	20,69	28,01	24,95	24,95	22,45	22,45	21,11
49,00	22,06	15,81	18,27	19,53	20,52	21,41	21,85	29,36	26,22	26,22	23,66	23,66	22,28
50,00	23,26	16,82	19,36	20,66	21,68	22,59	23,04	30,73	27,52	27,52	24,90	24,90	23,48
51,00	24,49	17,87	20,48	21,81	22,86	23,80	24,26	32,14	28,86	28,86	26,17	26,17	24,72
52,00	25,75	18,95	21,63	23,00	24,08	25,05	25,51	33,59	30,22	30,22	27,47	27,47	25,98
53,00	27,04	20,06	22,82	24,23	25,33	26,32	26,80	35,06	31,62	31,62	28,80	28,80	27,28
54,00	28,36	21,20	24,03	25,48	26,61	27,63	28,12	36,56	33,05	33,05	30,17	30,17	28,61
55,00	29,72	22,37	25,28	26,76	27,92	28,96	29,47	38,10	34,51	34,51	31,57	31,57	29,97
56,00	31,10	23,58	26,56	28,08	29,27	30,33	30,85	39,67	36,00	36,00	32,99	32,99	31,36
57,00	32,52	24,82	27,87	29,43	30,64	31,73	32,26	41,27	37,53	37,53	34,45	34,45	32,79
58,00	33,97	26,08	29,22	30,81	32,05	33,16	33,70	42,90	39,08	39,08	35,95	35,95	34,24
59,00	35,45	27,38	30,59	32,22	33,49	34,63	35,18	44,56	40,67	40,67	37,47	37,47	35,73
60,00	36,97	28,71	32,00	33,66	34,96	36,12	36,69	46,26	42,29	42,29	39,02	39,02	37,25
61,00	38,51	30,08	33,43	35,14	36,46	37,65	38,22	47,98	43,94	43,94	40,61	40,61	38,80
62,00	40,09	31,47	34,90	36,64	38,00	39,21	39,79	49,74	45,63	45,63	42,23	42,23	40,38
63,00	41,69	32,90	36,40	38,18	39,56	40,80	41,40	51,53	47,34	47,34	43,88	43,88	41,99
64,00	43,33	34,35	37,94	39,75	41,16	42,42	43,03	53,35	49,09	49,09	45,56	45,56	43,64
65,00	45,00	35,84	39,50	41,35	42,79	44,07	44,69	55,20	50,86	50,86	47,27	47,27	45,31
66,00	46,71	37,36	41,10	42,98	44,45	45,76	46,39	57,09	52,67	52,67	49,02	49,02	47,02
67,00	48,44	38,92	42,72	44,65	46,14	47,48	48,12	59,01	54,51	54,51	50,79	50,79	48,76
68,00	50,21	40,50	44,38	46,34	47,87	49,22	49,88	60,95	56,39	56,39	52,60	52,60	50,53
69,00	52,00	42,11	46,07	48,07	49,62	51,00	51,67	62,93	58,29	58,29	54,44	54,44	52,34
70,00	53,83	43,76	47,79	49,83	51,41	52,81	53,49	64,94	60,23	60,23	56,31	56,31	54,17
71,00	55,69	45,44	49,55	51,62	53,23	54,66	55,35	66,99	62,20	62,20	58,21	58,21	56,04
72,00	57,58	47,15	51,33	53,44	55,08	56,53	57,23	69,06	64,19	64,19	60,15	60,15	57,94
73,00	59,51	48,89	53,15	55,29	56,96	58,44	59,15	71,17	66,23	66,23	62,11	62,11	59,87
74,00	61,46	50,66	55,00	57,18	58,87	60,38	61,10	73,31	68,29	68,29	64,11	64,11	61,83
75,00	63,45	52,47	56,88	59,09	60,81	62,35	63,08	75,48	70,38	67,96	66,14	64,57	63,82

Legende: „Tag“= Tage nach Ovarialpunktion bzw. Insemination, „pred SSL“= „predictedSSL“= geschätzter Mittelwert, „ul/l“=upper/lower limit“ untere und obere Grenze des Konfidenzintervalls

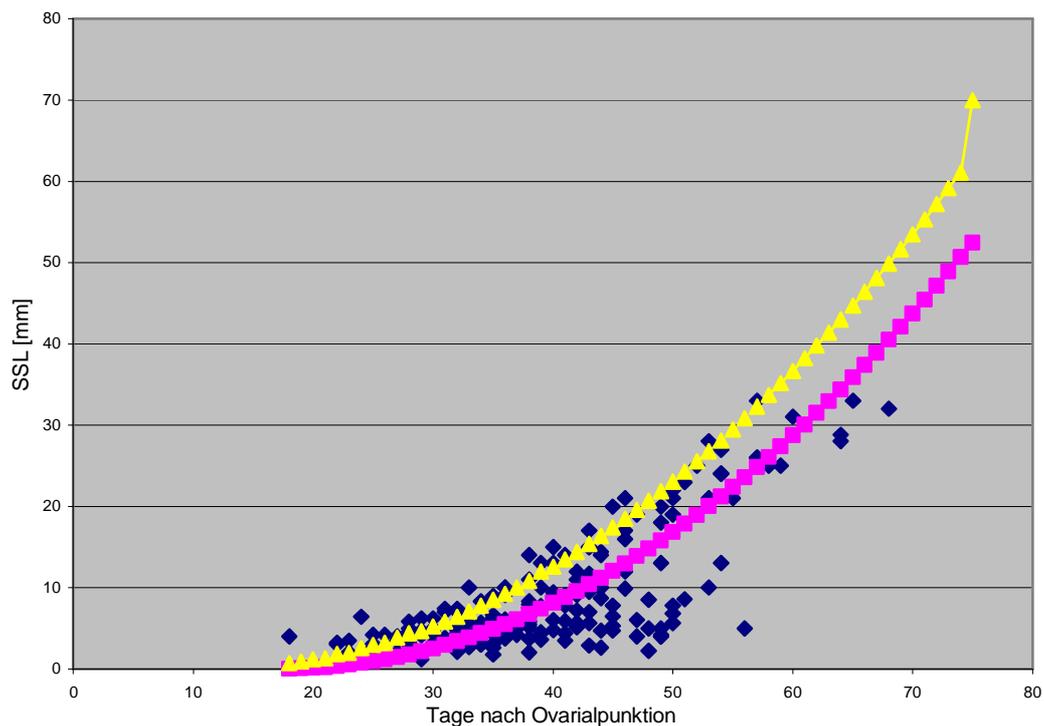
3.2.3. Ergebnis der ROC-Analyse SSL

Als "cut-off-levels" zur eindeutigen Zuordnung eines Messwertes als Abort oder Nicht-Abort dienten die 95 %-, 75 %-, 55 %-, 35 %-, 10 %- und 5 %-Konfidenzintervalle (KI) der Normkurve.

Graphische Darstellung der Messwerte aus Abortschwangerschaften in Relation zum 95 %-Konfidenzintervall der Normkurve intakter Einlingsschwangerschaften (der Übersichtlichkeit halber wurden die übrigen Konfidenzintervalle nicht mit dargestellt):

Abb. 3.5.

SSL-Messwerte aus Abortschwangerschaften in Relation zum 95 %-Konfidenzintervall



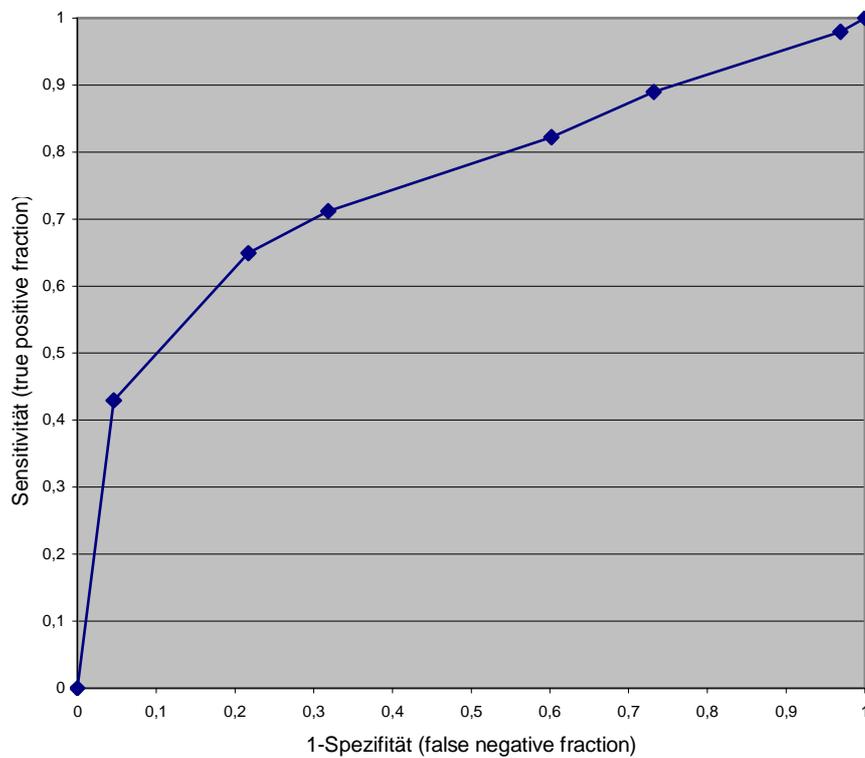
Tab. 3.6. Ergebnis der Auszählung SSL

KI	true positive	false negative	false positive	true negative	Spezifität	1-Spezifität	Sensitivität
95	82	109	73	1506	0,95	0,05	0,43
75	124	67	343	1236	0,78	0,22	0,65
55	136	55	503	1076	0,68	0,32	0,71
35	157	34	950	629	0,4	0,6	0,82
15	170	21	1156	423	0,27	0,73	0,89
5	187	4	1530	49	0,03	0,97	0,98

Legende: „KI“=Konfidenzintervall

Abb. 3.7.

ROC-Kurve Scheitel-Steiß-Länge



Als Ergebnis der ROC-Analyse ergab sich für die intrinsische Genauigkeit einer einzelnen SSL-Messung zur Abortvorhersage im ersten Trimenon ein AUC-Wert (“area under curve“) von 0,75.

4. Diskussion

4.1. Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, die intrinsische Genauigkeit einer einzelnen transvaginalen CSD- oder SSL-Messung zur Abortvorhersage in Frühschwangerschaften nach assistierter Fertilisation zu bestimmen. Als prognostisches Kriterium wurde jeweils das Abweichen vom „Normalen“ geprüft.

Der erste Schritt bei dieser Fragestellung war der der Definition des „Normalen“.

Seit Beginn der Durchführung von Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft ist bereits eine beachtliche Anzahl an Norm- oder Referenzperzentilen erstellt worden. Die Tabellen 1.2. und 1.3. (s. S. 6) geben einen Überblick über das Studiendesign bisher in der Literatur veröffentlichter Normkurven für Chorion und Scheitel-Steiß-Länge. In Anbetracht dieser langen Liste stellt sich berechtigterweise die Frage nach der Notwendigkeit einer Neuen. Bei genauerer Betrachtung von Studiendesign und statistischer Methodologie zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien, so dass für die Fragestellung dieser Studie die Definition eines eigenen Normbereiches sinnvoll war.

4.2. Analyse der Referenzperzentilen für SSL und CSD

4.2.1. Studiendesign

In vielen Pränatalzentren werden immer noch die Größenperzentilen von Robinson und Fleming [93] aus dem Jahr 1975 als „Goldstandard“ benutzt. Diese wurden jedoch wie die Perzentilen von Hellmann [49], Kohorn [56], Drumm [28], Hansmann [47], van de Velde [118], Pedersen [84], Selbing [106], Fendel [33] und Rossavik [99] anhand von transabdominalen Ultraschallmessungen erstellt. Degenhardt [20] und Rempen [89] zeigten 1989 und 1991, dass im transvaginalen Ultraschall sowohl die Chorionhöhle als auch die Embryonalstruktur bereits 1 Woche früher darstellbar waren (CSD ab Ende der 4. SSW, SSL ab der 6. SSW) als im transabdominalen Ultraschall. In einer Studie von Pennell [86] ließ sich im vaginalen US ein Embryo schon ab einem CSD von 12 mm

sicher nachweisen, während er im transabdominalen US erst ab einem CSD von 27 mm sicher nachweisbar war. Zudem wich der gemessene Durchmesser bis zur 9. SSW (CSD) bzw. die gemessene Länge bis zur 12. SSW (SSL) vaginalsonographisch wahrscheinlich aufgrund der höheren Auflösung nach unten ab bei gleichzeitig geringerer Streubreite. Aufgrund der geringeren Auflösung im transabdominalen Ultraschall können nur die größeren Fruchtsäcke dargestellt werden, bei Ausmessung der sehr frühen SSL können Teile des Dottersackes mit gemessen werden und somit zu höheren Werten führen. Auch Fossum [35], Goldstein [38] und Böhmer [7] wiesen auf die transvaginal sehr frühe Darstellbarkeit von Chorion und Embryonalstruktur noch vor dem Nachweis von Herzaktivität hin. Hieraus ergab sich die Notwendigkeit der Erweiterung der bisherigen Perzentilen zu früheren Schwangerschaftswochen hin. Aus diesen Gründen sollten insbesondere für die Beurteilung der Frühgravidität transabdominal erstellte Größenperzentilen nicht mehr verwendet werden.

Die Größenperzentilen von Hellmann [49], Robinson [92] [93], Kohorn [56], Drumm [28], Hansmann [47], van de Velde [118], Pedersen [84], Selbing [106], Fendel [33], Campbell [12], Degenhardt [19] [20], Vollebergh [119], Koornstra [57], Holzgreve [50], Izquierdo [52], Rempen [89], Goldstein [39] [40], Hadlock [46], Kustermann [60], Grisolia [44], Goldstein [39] [40] [41], Rosati [96] und Bahlmann [4] beruhen auf Messwerten aus spontan empfangenen Schwangerschaften. Das Alter des Embryos wurde vom Zeitpunkt der letzten Menstruation (LMP) her berechnet. Naturgemäß treten hierbei Terminungenauigkeiten auf, die von -6 bis zu +4 Tagen angegeben werden [87] [98]. Diese führen zu einer größeren Streuung der Messwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt und somit zu weiter auseinander liegenden Perzentilen. Bei der assistierten Fertilisation ist der Zeitpunkt der Ovarialpunktion bzw. Insemination genau bekannt und die Streuung der Messwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt somit geringer. Ein weiterer Vorteil ist, dass in der Regel routinemäßige Kontrolluntersuchungen vorgesehen sind, während die Vorstellung bei spontanen Schwangerschaften häufig erst aufgrund einer bestimmten Indikation (etwa dem Auftreten von Blutungen) erfolgt. Ein- und Ausschlusskriterien wurden in den oben genannten Studien nicht immer ausdrücklich erwähnt, so dass systematische Fehler nicht auszuschließen sind.

Auch der betrachtete Zeitraum unterscheidet sich in den Studien voneinander. Während einige Autoren nur die sehr frühe Schwangerschaft bis ca. 9. SSW betrachteten (Selbing [106], Schats [105], Dickey [25], Goldstein [41], Coulam [14]), umfassen die Größenperzentilen dieser Studie ebenso wie die der meisten anderen Autoren das gesamte erste Trimenon. Der betrachtete Zeitraum spielt bei der Kurvenanpassung eine wichtige Rolle. Diese stimmt an den Extrempunkten häufig weniger gut mit den Messwerten überein als in der Mitte des betrachteten Zeitraums. Folglich entstehen auch große Ungenauigkeiten bei der Extrapolation der Referenzkurven über den Messzeitraum hinaus, weshalb wir darauf in dieser Studie bewusst verzichtet haben.

4.2.2. Anpassung von Normperzentilen – Mathematisches Modelling

Grundsätzlich können für die Berechnung der Perzentilen sowohl parametrische als auch nicht-parametrische Methoden herangezogen werden. Dem biologischen Vorgang des Wachsens am ehesten angemessen ist sicherlich die nicht-parametrische Methode. Bei dieser wird für jede einzelne Schwangerschaftswoche beispielsweise die beobachtete 5. und 95. Perzentile berechnet. Linien, die diese Werte verbinden, werden dann zur Kurve geglättet. Vorteil dieser Methode ist, dass die Messwerte nicht wie bei anderen Ansätzen normal verteilt sein müssen. Die natürliche Verteilung wird bestmöglich abgebildet. Dieser Ansatz erfordert jedoch mehrere hundert Messwerte in jeder Gestationswoche. Diese Anzahl könnte allenfalls in einer Multicenterstudie erzielt werden, die aktuell noch nicht existiert. Im Rahmen der bei geringerem Stichprobenumfang wesentlich praktikableren und daher weiter verbreiteten parametrischen Methode werden Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme normal verteilter Messwerte in jedem Gestationsalter geschätzt und die Konfidenzintervalle bzw. Perzentilen als Vielfache der Standardabweichung vom Mittelwert berechnet.

Da es in puncto des mathematischen Modells keinen Goldstandard gibt, reicht das Spektrum von einfacher Mittelwertbestimmung (Degenhardt [19] [20], Schats [105], Evans [30], Dickey [25], Giurgis [45]) über lineare Regressionsanalysen (Rossavik [99],

Silva [107], Izquierdo [52], Goldstein [39] [40], Nisikori [77], Coulam [14]) bis hin zu höhergradigen polynomialen Regressionsanalysen (s. Tab.1.2. und 1.3.).

In der vorliegenden Regressionsanalyse zeigte die Exponentialfunktion für die Kurvenanpassung an die SSL-Werte und eine Funktion der Quadratwurzel-y für die Kurvenanpassung an die CSD-Werte die höchste statistische Signifikanz.

Naturgemäß sind aufgrund der unterschiedlichen mathematischen Modelle die Normkurven untereinander nur begrenzt vergleichbar. Auch wird häufig keine Formel angegeben oder nur das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Für die ROC-Analyse werden jedoch mehrere "cut-off-levels" benötigt.

Aus oben genannten Gründen sind in dieser Studie für die spezielle Zielgruppe – genau datierbare Schwangerschaften nach assistierter Fertilisation, routinemäßiger seriell durchgeführter transvaginaler US, Zeitraum des gesamten ersten Trimenons mit Messwerten ab Tag 18 (CSD) bzw. Tag 21 (SSL) nach Ovarialpunktion – eigene Referenzperzentilen berechnet worden.

Nach dieser Definition des „Normalen“ wurde daraufhin untersucht, ob sich die Ultraschallparameter Größe des Embryos bzw. Fruchtsackes als Diskriminatoren zwischen normalem und abnormalem Ausgang der Schwangerschaft eignen.

4.3. Abortvorhersage anhand einer einzelnen SSL oder CSD-Messung

4.3.1. Korrelation einer Abortschwangerschaft mit SSL-/ CSD-Messungen unterhalb der Norm

Die Angabe der Embryogröße erfolgt in der Regel als Scheitel-Steiß-Länge (SSL) mit dem Wissen um die Ungenauigkeit des Begriffes für frühe Schwangerschaftsstadien (Goldstein [40], s. o.). Für die Beschreibung des "small-sac-syndroms", also einer unterhalb der Norm liegenden Fruchtsackgröße dienen in der Literatur unterschiedliche Parameter. Bei nicht genau datierbaren Schwangerschaften nach spontaner Empfängnis wird zumeist die Differenz CSD-SSL oder auch der Quotient Fruchtsackvolumen durch

SSL als Parameter gewählt [43] [75] [22]. Hierbei wird die Relation von Fruchtsackgröße zur Embryogröße und nicht die absolute Fruchtsackgröße beurteilt. Vorteil ist, dass die Kenntnis des genauen Gestationsalters nicht erforderlich ist. Nachteil ist, dass in vielen im Abort endenden Schwangerschaften sowohl die Fruchtsack- als auch die Embryogröße unterhalb der Norm liegen, diese bei gleich bleibender Relation jedoch als normal gewertet werden. Zudem hängt der CSD v. a. von der Amnionflüssigkeitsproduktion der Mutter ab, die auch nach Absterben der Frucht weiter bestehen kann. Wie Nazari [75] zeigte, ist gerade im Hinblick auf eine Abortvorhersage die Sensitivität einer isolierten und auf das jeweilige Gestationsalter bezogenen Messung der Fruchtsackgröße höher und wurde daher in dieser Studie vorgezogen. Der Großteil der Autoren wie auch die vorliegende Studie gibt die Fruchtsackgröße in Form des durchschnittlichen Durchmessers $(D1+D2+D3/3)$ an. Daneben eignet sich auch die Angabe des Fruchtsackvolumens per 3D-Ultraschall zur Beschreibung des Fruchtsackes [111] [34].

Viele Autoren haben bereits nachgewiesen, dass in im Abort endenden Schwangerschaften die sonographisch gemessene Größe von Embryo und Fruchtsack häufig unterhalb der Norm liegt:

Schon 1975 maß Robinson bei 6 von 6 im Abort endenden Schwangerschaften einen CSD unterhalb der zweifachen Standardabweichung, bei allerdings im Normbereich liegenden Werten für die SSL. In 4 von 7 Aborten bei Patienten mit vaginaler Blutung waren die Embryonen in einer Studie von Mantoni [69] in Bezug auf das GA zu klein (Bestimmung Differenz GA nach Ultraschallmessung und GA nach Normkurve Robinson & Fleming 1975 [93]). Nyberg et al. demonstrierten 1987 eine reduzierte Wachstumsrate des CSD in Abort- versus nicht-Abort-SS [79]. Brambati und Lanzani berichteten 1987, dass 9 von 9 Embryonen mit letalem oder mit sehr niedrigem Überlebenspotential einhergehenden Karyotyp eine SSL unterhalb der 50. Perzentile hatten [8]. 1991 zeigten Nazari et al., dass in 57 % der in einem Abort endenden Schwangerschaften im 6 Wochen post ovulationem oder später durchgeführten Ultraschall eine CSD-SSL-Differenz von <10 mm auftrat [75].

In 3 von 5 Aborten fand sich in einer Studie von Steiner 1994 ein Chorionvolumen unterhalb der zweifachen Standardabweichung vom Mittelwert [111]. Besshos Untersuchung ergab 1995, dass die M/E-Ratio der SSL (d .h. der sonographisch gemessene SSL-Wert dividiert durch den anhand der Normkurve von Iwamoto 1983 erwarteten Wert) der Embryonen/Feten, die im Abort endeten, kleiner war als die der Kontrollembryonen mit positivem SS-Ausgang [6]. Cunningham zeigte 1995, dass in Abort-SS sowohl die Ratio nach aktueller SSL-Messung geschätztes GA/ bekanntes GA als auch die Ratio nach aktueller Messung geschätztes Alter nach CSD/ bekanntes GA signifikant kleiner war als in SS mit positivem Ausgang. Bei Betrachtung der Abbildungen 3.2. und 3.5. dieser Arbeit zeigt sich auch hier, dass ein großer Teil der Messwerte von SSL und CSD aus Abortschwangerschaften von der Normkurve intakter Schwangerschaften abweicht.

4.3.2. Abortvorhersage anhand von SSL- bzw. CSD-Messungen

In Anbetracht dieser Studienlage kann ein überzufällig häufiges Abweichen von SSL- und CSD-Werten unterhalb der Norm in Abortschwangerschaften als erwiesen angesehen werden. Neben diesem eher deskriptiven Ansatz interessiert vom klinischen Standpunkt aus betrachtet jedoch vielmehr die umgekehrte Fragestellung: Mit welcher Wahrscheinlichkeit bedeutet ein Abweichen von der Norm, dass diese SS im Abort enden wird? Eignet sich eine einzelne CSD- oder SSL-Messung als prognostisches Instrument zur Abortvorhersage? Wie valide sind diese Messungen als diagnostisches Instrument?

Diagnostisch besonders schwierig ist die Abgrenzung der vitalen von der nicht-vitalen Schwangerschaft beim sonographischen Nachweis eines leeren Gestationssackes. Als Differentialdiagnose zum Abortgeschehen ist hier die intakte Schwangerschaft von ca. SSW 4,5 bis 6 in Erwägung zu ziehen, in der physiologischerweise noch kein Embryo nachweisbar ist. Da die Beurteilung der Fruchtsackgröße in Bezug auf das Gestationsalter aufgrund von Terminunklarheit zu falsch positiven Ergebnissen bei der Abortdiagnose führen kann, geben viele Autoren absolute Werte für den mittleren GSD an, ab welchem bei fehlender Embryonalstruktur bzw. bei fehlendem Dottersack mit

100 % Spezifität die Abortdiagnose getroffen werden kann. Nyberg gab 1987 diese "discriminatory levels" für transabdominal bestimmte mittlere GSD mit 25 mm bei fehlender Embryonalstruktur und 20 mm bei fehlendem Dottersack für die Diagnose eines Abortes an [79]. Tongsong schlug 1994 bei transvaginal durchgeführten Ultraschalluntersuchungen Grenzwerte von 17 mm GSD bei fehlender Embryonalstruktur und 13 mm GSD bei fehlendem Dottersack vor [117]. Da in Einzelfällen bei diesen Grenzwerten unauffällige Schwangerschaften im Verlauf aufgetreten sind, fordern Autoren jüngerer Veröffentlichungen (Elson 2003 [29], Nyberg 2003 [80]) strengere Grenzwerte von 18-20 mm GSD (bestimmt mit einem 5-MHz-Ultraschallkopf) bei fehlender Embryonalstruktur für die definitive Abortdiagnose. Rowling betonte 1998 in ihrer Studie zudem die Abhängigkeit der Grenzwerte von der Frequenz der Ultraschallsonden, so dass Grenzwerte jeweils frequenzspezifisch angegeben werden müssen [101].

Nach Auftreten der Embryonalstruktur ab der 6. SSW können weitere Parameter zur Prädiktion/Diagnose einer Abortschwangerschaft herangezogen werden.

In Studien von Schwangerschaften nach spontaner Empfängnis wird wiederum bevorzugt die CSD-SSL-Differenz als Parameter eingesetzt, da der genaue Konzeptionstermin hierbei nicht so wesentlich ist wie bei der Angabe von SSL oder CSD per se.

In einer Studie von Dickey trat bei 1,9 % der 539 Patienten eine CSD-SSL-Differenz von <5 mm vor dem 51. Tag p. o. auf und ging mit einer Abortrate von 80 % einher. Eine CSD-SSL-Differenz von 5 bis 8 mm war in 12 % der SS messbar mit einer Abortinzidenz von 26,5 % assoziiert. Eine CSD-SSL-Differenz von >8 mm war nur noch mit einer Abortrate von 10,6 % assoziiert [22].

Tadmor bezog 1994 bei genau datierbaren SS den Quotienten CSD/SSL auf das Gestationsalter und prüfte das Abweichen außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalles als diagnostisches Kriterium zur Abortvorhersage, womit er der Tatsache gerecht wurde, dass sich das Verhältnis CSD zu SSL im Laufe der Frühschwangerschaft ändert. Die Sensitivität dieses Verfahrens betrug 78,3 %, die Spezifität 97,8 %, der positive prädiktive Wert 58,1 % [114].

Nazari et al. stellten 1991 fest, dass small-for-date CSD-Werte (Normkurve Hellmann 1969 [49]) und small-for-date SSL-Werte (Normkurve Robinson und Fleming 1975 [93]), jeweils definiert als unterhalb der einfachen Standardabweichung von der Mittelwertkurve liegend, eine größere Sensitivität zur Abortvorhersage besaßen als die Angabe der CSD-SSL-Differenz $<10,1$ mm [75]. Für die Vorhersage eines Frühabortes anhand der Chorionmessung an Tag 42-45 p. o. war die Sensitivität 82,1 % und die Spezifität 87,2 %, anhand der SSL-Messung war die Sensitivität 76,9 % und die Spezifität 94,9 %. Bei Kombination beider Parameter lag die Sensitivität bei 71,1 % und die Spezifität bei 84,6 %. Bei der Differenz zwischen CSD und SSL von 10,1 mm oder weniger lagen Sensitivität und Spezifität dagegen nur bei 56,4 % und 82,1 %.

Im Folgenden wie auch in der vorliegenden Studie werden daher nur die CSD- oder SSL-Messungen per se als prognostisches Instrument zur Abortvorhersage betrachtet.

Martini untersuchte 1982 67 Patientinnen mit vaginaler Blutung in der SSW 7-13. Die Sensitivität der Abortvorhersage anhand einer SSL-Messung unterhalb der Norm (gemessen als Diskrepanz GA nach US anhand eigener Normkurve und GA nach LMP) betrug 0,57, die Spezifität 0,85 [69]. Bei einem Abweichen des GA nach SSL-Messung von der aufgrund des GA nach LMP von $<1-2$ Wochen betrug die Sensitivität in einer Studie von Jarjour 1991 sogar 100 %, die Spezifität 69 %, allerdings ohne Angabe, auf welche Normkurve Bezug genommen wurde [53]. Burwinkel benutzte 1993 umgekehrt SSL-, CSD- und Herzraten- Messungen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Embryonen bestimmen zu können [11]. Es fand sich eine deutliche Korrelation zwischen Einzelmessung und Überlebenswahrscheinlichkeit, die Korrelation der Einzelparameter erhöhte hingegen die Aussagekraft nicht weiter. Entscheidender Nachteil der Studie ist neben der zu unserer Studie „entgegengesetzten“ Fragestellung die Tatsache, dass die Messwerte jeweils absolut und nicht auf das GA bezogen beurteilt wurden.

Dickey zeigte 1994, dass die Abortrate bei Messungen zwischen 28. und 49. Tag p. o. bei SS nach spontaner Konzeption bzw. nach assistierter Fertilisation 2,5 % bei initialer SSL-Messung $>50.$ Perzentile (eigens erstellte Normkurve) verglichen zu 16,2 % bei

einer SSL <50 . Perzentile und 23,2 % bei einer SSL <10 . Perzentile betrug [27]. Leider fehlen Angaben zur Sensitivität oder Spezifität. Derselbe Autor untersuchte 1994 den prognostischen Wert zur Abortvorhersage von CSD-Messungen <31 d p. o. Er differenzierte dabei anembryonische Aborte, von denen 87,5 % richtig vorhergesagt wurden bei einem CSD <50 . Perzentile mit einer Rate von 36,2 % falsch Positiven, von embryonischen Aborten mit zunächst nachweisbarer Herzaktivität, von denen nur 63,8 % richtig vorhergesagt werden konnten mit einer Rate von 26,4 % falsch Positiven [26]. Die CSD-Bestimmung scheint daher eher zur Vorhersage nichtembryonischer SS geeignet, während sich zur Vorhersage embryonischer Aborte die SSL-Bestimmung besser eignet. Auch Tongsong beschäftigte sich 1994 in seiner Studie mit der Vorhersagegenauigkeit von Aborten in nicht-embryonischen Frühschwangerschaften anhand der CSD-Messung: Bei einem CSD >17 mm ohne Embryo betrug die Sensitivität 50,3 %, die Spezifität 100 %, der positive prädiktive Wert 100 %. Bei einem CSD >13 mm ohne Embryo stieg die Sensitivität auf 72,9 % bei einer Spezifität und einem positiven prädiktiven Wert von 100 % [117]. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie bezog Tongsong den CSD-Wert jedoch nicht auf das GA, was die Vergleichbarkeit erschwert. Reljic unterstrich 2001 die Bedeutung der SSL-Messung zur Abortvorhersage. Die Abortrate nahm in einem Kollektiv von Patienten mit vaginaler Blutung bei Embryonen einer Größe von bis zu 18 mm von 2,1 % bei einer SSL \geq Mittelwert bis 13 % bei einer SSL <2 SD zu. Die Sensitivität der Abortvorhersage entsprach bei einem Abweichen der SSL unter 1 SD 80 %, die Spezifität 49 % [88].

Im Gegensatz dazu untersuchte Oh 2002 noch einmal die diagnostische Aussagekraft einer einzelnen CSD-Messung zur Abortvorhersage. Während zwischen 28 und 35 Tagen p. m. kein Unterschied im CSD zwischen normalen und im Abort endenden SS nachweisbar war, fand sich zwischen Tag 36 und 42 p. m. ein kleinerer CSD als erwartet (normale Gruppe: CSD 8,2 mm, Abortgruppe 4,5 mm). Bei einem "cut-off-level" von $<6,5$ mm konnte ein Abort mit einer Sensitivität von 89,3 %, einer Spezifität von 63,2 % und einem positiven prädiktiven Wert von 78,1 % vorhergesagt werden [81].

Figueras untersuchte 2003 Dottersackvolumen und -durchmesser, Chorionsackvolumen und -durchmesser, fetale Herzrate, mütterliches Alter, Gestationsalter und Anwesenheit von retrochorialen Hämatomen im Hinblick auf die Abortvorhersage [34]. Nach univariater Analyse und Regressionsanalyse waren nur mütterliches Alter, Dottersackvolumen und Herzrate außerhalb der 5 % und 95 %-Perzentile sowie ein CSD <5 %-Perzentile signifikant für die Abortvorhersage. Bei Wahl des 95 %-Konfidenzintervalles lag die Spezifität einer richtigen Abortvorhersage im ersten Trimenon in der vorliegenden Studie bei 0,94 (CSD) und 0,95 (SSL), die Sensitivität bei 0,40 (CSD) und 0,43 (SSL).

4.3.3. Evaluation der diagnostischen Genauigkeit einer CSD- oder SSL-Messung zur Abortvorhersage mit Hilfe der ROC-Analyse

Obwohl sich viele Studien mit der SSL- bzw. CSD-Messung als diagnostischem Instrument zur Abortvorhersage beschäftigt haben, fällt ein Vergleich untereinander sowie mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie aus verschiedenen Gründen schwer. Ähnlich wie bei der Methodendiskussion zur Erstellung der Größenperzentilen liegen bereits im Studiendesign die z. T. erheblichen Unterschiede der Ergebnisse begründet:

Viele der Studien können nur auf sehr kleine Fallzahlen zurückgreifen, was die Ableitung allgemeingültiger Aussagen unzuverlässig macht. Das Studienkollektiv reicht von Schwangeren nach spontaner Konzeption, die sich zur Bestätigung der SS vorgestellt haben, über Patienten aus der Infertilitätssprechstunde bis hin zu Hochrisikopatienten, die sich mit drohendem Abort bei vaginaler Blutung vorgestellt haben. Wie bereits weiter oben diskutiert, sind die Messwerte aus nicht genau datierbaren SS zu einem bestimmten Zeitpunkt weiter gestreut als etwa aus SS nach assistierter Fertilisation. Naturgemäß ist durch die somit weiter auseinander liegenden Konfidenzintervalle die diagnostische Trennschärfe zwischen normalen und abnormalen Werten und somit auch die Sensitivität und Spezifität herabgesetzt. Zur Ermittlung der Trennschärfe einer CSD-/SSL-Messung müssen daher die Messwerte aus Abort-SS immer mit Normkurven aus einem möglichst ähnlichen Kollektiv verglichen werden, was nicht immer berücksichtigt wird.

Einige Studien geben lediglich Abortraten für von der Norm abweichende CSD-/SSL-Werte an. Diese sagen relativ wenig über den prognostischen Wert Letzterer aus, da sie in erster Linie von der absoluten Abortanzahl und somit stark vom Studienkollektiv abhängen (hohe Raten etwa bei Hochrisikopatienten mit vaginaler Blutung). Eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist daher nicht möglich.

Deutlich bessere Parameter zur Einschätzung der diagnostischen Trennschärfe sind die Angaben zur Sensitivität und Spezifität. Aber auch hier gibt es Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit der Studien untereinander, die in der Wahl unterschiedlicher "cut-off-levels" zur Trennung von Abort- und Nicht-Abort-Schwangerschaften begründet sind. Viele Autoren wählen die zweifache Standardabweichung vom Mittelwert, andere dagegen die einfache Standardabweichung oder gar die Mittelwertkurve. Da sich Sensitivität und Spezifität gegenseitig beeinflussen, wird eine höhere Sensitivität bei „großzügiger“ Wahl des "cut-off-levels" immer durch eine geringere Spezifität erkaufte und umgekehrt.

Um eine allgemein gültigere Aussage zur Validität einer einzelnen SSL-/CSD-Messung zur Abortvorhersage machen zu können, ist die ROC (receiver-operating-characteristic)-Analyse eine geeignete Methode. Diese berechnet für die Güte eines diagnostischen Kriteriums einen einzelnen Wert, der unabhängig von der Grenzziehung und somit besser vergleichbar ist. Auf die weiteren Vorteile und die Durchführung wurde in der Einleitung sowie im Methodenteil bereits ausführlich eingegangen.

Ergebnis der ROC-Analyse bei der vorliegenden Studie ist ein AUC-Wert von 0,74 für die CSD-Messung und ein AUC-Wert von 0,75 für die SSL-Messung. Die prognostische Aussagekraft dieser beiden Parameter unterscheidet sich somit nur unwesentlich.

In der Literatur hat bisher erst ein Autor die ROC-Analyse zur Bewertung von prognostischen Parametern in der Frühschwangerschaft eingesetzt. Falco wendete 1996 die ROC-Analyse zur Validierung von vaginalsonographisch erhobenen Messwerten als prognostische Kriterien zur Abortvorhersage an [31]. Er erhob AUC-Werte für

mütterliches Alter, Gestationsalter (nach LMP), GSD, SSL, Differenz Menstruations-/Sonographisches Alter, Differenz CSD-SSL und embryonale Herzrate. Während für die "cut-off-values" bei der Differenz CSD-SSL Vielfache der Standardabweichung vom Mittelwert benutzt wurden, wurden bei den CSD- bzw. SSL-Messungen lediglich die absoluten Messwerte ohne Bezug auf das jeweilige GA als "cut-off-values" benutzt. Dies erklärt die relativ niedrigen AUC-Werte von 0,68 für die CSD und 0,64 für die SSL-Messung. Derselbe Autor veröffentlichte 2003 eine Studie, in der ROC-Werte verschiedener Parameter (mütterliches Alter, Menstruationsalter, Größe des Gestationssackes, An-/Abwesenheit des Dottersackes, An-/Abwesenheit von Hämatomen) zur Abortvorhersage bestimmt wurden [32]. Dieses Mal bezog er die Größe des Gestationssackes auf das Gestationsalter, indem er Vielfache der Standardabweichung vom erwarteten Mittelwert bildete. Dies erhöhte die prognostische Aussagekraft der CSD-Messung erheblich, was sich im höheren AUC-Wert der ROC-Analyse von 0,91 widerspiegelt. Die erwarteten Mittelwerte und die Standardabweichung bezogen sich auf die von Grisolia (s. o.) 1993 erstellte Wachstumskurve des Fruchtsackes. Allerdings bezog sich die ROC-Analyse in Falcos Studie nur auf die Vorhersagbarkeit eines Abortes bei Patienten mit vaginaler Blutung mit Nachweis eines CSD <16 mm ohne Nachweis einer Embryonalstruktur, während die vorliegende Studie den Zeitraum des gesamten 1. Trimenons betrachtet. Somit erklärt sich der niedrigere AUC-Wert von 0,74 dieser Untersuchung.

4.4. Mögliche Gründe für die niedrige diagnostische Genauigkeit

Ausgehend von der Forderung Robinsons, einem der Pioniere des Einsatzes von Ultraschall in der Frühgravidität: "The primary objective is to formulate criteria for the sonar (identification) of abnormal pregnancies such that these diagnoses (can) be applied prospectively and with complete reliability in the active management of established early pregnancy failure" [95] muss zur Diagnose eines drohenden Abortes eine Spezifität von 100 % gefordert werden. Bei gleichzeitig wünschenswerter hoher Sensitivität wäre ein AUC-Wert von annähernd 1,0 anzustreben. Wie die vorliegende Studie zeigt, wird diese Trennschärfe bei SSL- bzw. CSD-Messungen als

prognostischen Parametern nicht erreicht. Dieses ist im recht großen Überlappungsbereich zwischen Messwerten aus normal und abnormal verlaufenden Schwangerschaften begründet (siehe auch Abb. 3.2. und 3.5.), welcher wiederum aus der relativ großen Streubreite der Messwerte resultiert.

Die Streubreite der Messwerte aus SS mit positivem Ausgang kommt zum einen durch die biologische Variabilität zum anderen durch technische Ungenauigkeiten zustande. Zu letzteren gehören die Zufallsfehler (Messung ist vom Untersucher abhängig, Bewegung Embryo/Fet) oder auch die systematischen Fehler (“scale factor error, beam width effect, calibration velocity“ [95]).

Die biologische Variabilität scheint im frühen ersten Trimenon besonders ausgeprägt zu sein. Während der CSD von Tag 25-27 noch einen dreifachen Unterschied aufweist, ist am Tag 30-36 nur noch ein zweifacher Unterschied nachweisbar [25]. Ähnliches gilt für die SSL. Embryologische Untersuchungen von Mall, Shiota, O’Rahilly (ref. in: Dickey [24]) untermauern diese Beobachtungen. Dabei variiert sowohl die Zeit, nach der ein bestimmtes Entwicklungsstadium erreicht ist, als auch die bei diesem erreichte Größe. Ein weiterer Anhaltspunkt für die unterschiedlich verlaufende sehr frühe Embryonalperiode ist das fünftägige Zeitfenster des Auftretens von erster Herzaktivität bei Schwangerschaften mit bekanntem Befruchtungszeitpunkt nach IVF [105]. Rossavik [99] und Nisikori [77] haben dabei v. a. den Wachstumsstart als wichtigen Variabilitätsfaktor herausgearbeitet. Die Gründe für unterschiedliche Wachstums- und Entwicklungsraten bleiben bisher spekulativ. Unterschiedliche Konzeptions-/ Implantationsintervalle, eine variable Blutversorgung, eine variable Hormonstimulation, Antikörper gegen die SS oder die genetische Anlage werden als Ursachen diskutiert [17] [25] [45]. Neben dieser interindividuellen Variabilität betonen andere Autoren die intraindividuelle Variabilität in Form unterschiedlicher Wachstumsraten für die Embryonal- und Fetalzeit [21]. Alle diese Einflussfaktoren führen zu einer breiten Streuung der Messwerte in intakten Schwangerschaften.

Die Streubreite der Messwerte aus im Abort endenden SS ist sogar noch ausgeprägter. Während in der vorgelegten Studie der Großteil der Embryonen die Wachstumsrate vor

Eintreten des Abortes verringert, wachsen einige wenige Embryonen bis zuletzt entlang ihrer Perzentile. Warum die Embryonen ihr Wachstum verringern oder sogar stoppen, ob intrinsische oder extrinsische Faktoren eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt. Fest steht wohl, dass das Abortgeschehen nicht als Krankheitsentität zu betrachten ist, sondern als Folge einer Vielzahl möglicher Störungen. Einige Autoren (Dickey [26] [27], Bessho [6] u. v. a.) betonen die Rolle von Chromosomenanomalien und vermuten die unterschiedliche Lebensspanne unterschiedlicher Karyotypen als Konsequenz des programmierten Zelltodes aufgrund bestimmter "letal genes". Die neuere Literatur betont dagegen v. a. Störungen bei der Implantation. Oh stellt 2002 die Hypothese auf, dass aktiv teilende und migrierende Zellen im Kern des Embryos ähnlich wie bei neoplastischen Zellen ab einer Größe von 3 mm bzw. nach 5 SSW bei ausbleibender Vaskularisierung der Plazenta minder versorgt werden und ihre Wachstumsrate vermindern oder das Wachstum gar einstellen [81]. Da die Vaskularisierung der Plazenta Folge einer komplexen Interaktion zwischen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren ist, sind auch hier eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren, die ein Abortgeschehen begünstigen, denkbar.

4.5. Abschließende Beurteilung

Wie angesichts eines so komplexen und in weiten Teilen noch unverstandenen Geschehens wie des Abortgeschehens nicht anders zu erwarten ist, kann eine einzelne sonographische Messung von SSL oder CSD eines noch vitalen Embryos/ Feten einen Anhalt, jedoch keinen Beweis für einen drohenden Abort liefern. Die Datenlage ist jedoch aussagekräftig genug, um bei Abweichen der Messwerte unterhalb der Norm engmaschig sonographische Verlaufskontrollen zu fordern, um die Diagnose einer "missed abortion" möglichst früh stellen zu können. So kann das Angst besetzte Abwarten der Patientinnen verkürzt und etwaige Komplikationen wie stärkere vaginale Blutungen durch eine frühe Curettage verhindert werden.

Zur Zeit ist weder ein sonographischer noch ein biochemischer Parameter bekannt, der mit hinreichender Sicherheit ein Abortgeschehen bei einem noch vitalen Embryo/Feten

voraussagen kann. Zur Steigerung der prognostischen Aussagekraft wären jedoch verschiedene Schritte denkbar.

Wie oben bereits diskutiert, ist das Hauptproblem bei Einsatz biometrischer Parameter die Definition des Normalbereichs. Erst nach Definition einer Norm kann das Abweichen von dieser als diagnostisches Instrument (in diesem Fall zur Abortvorhersage) eingesetzt werden. Die bisher erstellten Normperzentilen für SSL und CSD sind alle mittels mathematischer Kurvenanpassung entstanden. Diese kann immer nur eine möglichst gute Annäherung an die wirkliche Streuung der Messwerte liefern. Die besondere Wertigkeit dieser Studie im Gegensatz zu vielen anderen bisherigen statistischen Erhebungen liegt neben dem großen Kollektiv im Einbeziehen serieller Messungen innerhalb der einzelnen Schwangerschaften.

Dennoch könnte die Genauigkeit der Perzentilen durch eine nicht-parametrische Kurvenanpassung erhöht werden. Hierzu wären jedoch für jeden Tag Hunderte von Messwerten erforderlich, welche beispielsweise in einer großen Multicenterstudie mit einheitlichem Studiendesign und Patientenkollektiv erhoben werden könnten.

Die in jüngerer Zeit zunehmende Anwendung des 3D-Ultraschalls hat bisher bzgl. der Abortvorhersage keinen Vorteil zum herkömmlichen 2D-Ultraschall erkennen lassen [34]. Eine Kombination verschiedener sonographischer oder biochemischer Parameter, wie sie eine Reihe von Autoren (Mantoni [70], Falco [32] u. v. a.) bereits geprüft haben, stellt hingegen einen sinnvollen Ansatz dar. Allerdings wäre eine systematische Aufarbeitung und Validierung eines jeden Parameters bzw. jeder sinnvollen Kombination z. B. per ROC-Analyse wünschenswert.

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung werden in den nächsten Jahren sicherlich zum besseren Verständnis des Abortgeschehens beitragen. Nach Kenntnis von genau definierten Abortursachen können sicherlich spezifischere prognostische Parameter entwickelt werden als die rein deskriptiv biometrische Beurteilung des Embryos.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Achiron R, Tadmor O, Mashiach S (1991) Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 78: 330-334
- [2] Albayram F, Hamper UM (2002) First-trimester emergencies: spectrum of sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 30: 161-177
- [3] Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morrotti R et al. (1997) First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 176: 976-980
- [4] Bahlmann F, Merz E, Weber G (1997) Transvaginale Ultraschallbiometrie in der Frühgravidität - ein Wachstumsmodell. *Ultraschall Med* 18: 196-204
- [5] Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR (1996) Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology* 200: 803-806
- [6] Bessho T, Sakamoto H, Shiotani T, Komori S, Koyama K (1995) Fetal loss in the first trimester after demonstration of cardiac activity: relation of cytogenetic and ultrasound findings. *Hum Reprod* 10: 2696-2699
- [7] Böhmer S, Bruhns T, Degenhardt F et al. (1993) Vergleich von vagino- und abdominosonographischen Messergebnissen mit embryologischen Wachstumskurven der Frühschwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53: 792-799
- [8] Brambati B, Lanzani A (1987) A clinical look at early post-implantation pregnancy failure. *Hum Reprod* 2: 401-405

- [9] Briese V (2003) Konzeption, Implantation und ihre Störungen, Embryonalentwicklung. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G (Hrsg) Frauenheilkunde und Geburtshilfe. De Gruyter, Berlin New York, 2. Aufl. S 89-101
- [10] Brown DL, Emerson DA, Felker RE, Cartier MS, Chapman Smith (1990) Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. J Ultrasound Med 9: 631-636
- [11] Burwinkel TH, Emerson DS, Buster JE et al. (1993) Predicting pregnancy survival from a single first trimester vaginal ultrasound. J Ultrasound Med 12: 665-666
- [12] Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper D (1985) Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. Obstet Gynecol 65: 613-620
- [13] Cepni I, Bese T, Ocal P et al. (1997) Significance of yolk sac measurements with vaginal sonography in the first trimester in the prediction of pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 76: 969-972
- [14] Coulam CB, Britten S, Soenksen DM (1996) Early (34-56 days from last menstrual period) ultrasonographic measurements in normal pregnancies. Hum Reprod 11:1771-1774
- [15] Crespigny de LCh, Robinson HP, Murphy A, Mc Bain JC et al. (1985) Gestation sac size in in-vitro fertilization pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 92: 953-956
- [16] Cunningham CDR, Bledsoe LD, Tichenor JR, Opsahl MS (1995) Ultrasonographic characteristics of first-trimester gestations in recurrent spontaneous abortions. J Reprod Med 40: 565-570

- [17] Daya S (1993) Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Obstet Gynecol* 168: 903-908
- [18] Deaton JL, Honore GM, Huffmann CS, Bauguess P (1997) Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* 12: 2820-2832
- [19] Degenhardt F, Böhmer S, Behrens O, Mühlhaus K (1988) Transvaginale Ultraschallbiometrie der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimenon. *Z Geburtshilfe Perinatol* 192: 249-252
- [20] Degenhardt F, Böhmer S, Laabs A (1989) Vaginalsonographische Ermittlung des Fruchtsackquerschnitts in der Frühschwangerschaft. *Z Geburtshilfe Perinatol* 193: 68-71
- [21] Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson A (1999) Individual growth patterns in the first trimester: evidence for differences in embryonic and fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 90-98
- [22] Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM (1992) Relationship of small gestational sac - crown-rump length differences to abortion and abortus karyotypes. *Obstet Gynecol* 79: 554-557
- [23] Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM (1992) Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid, clinical bleeding and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 80: 415-420
- [24] Dickey RP, Gasser F (1993) Computer analysis of the human embryo growth curve: differences between published ultrasound findings on living embryos in utero and data on fixed specimens. *Anat Rec* 237: 400-407

- [25] Dickey RP, Gasser F (1993) Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 8: 331-337
- [26] Dickey RP, Gasser R, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM (1994) Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based on new growth curves for the 16th to 49th post-ovulation day. *Hum Reprod* 9: 559-565
- [27] Dickey RP, Gasser RF, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM, West JD, Tsien F (1994) The relationship of initial embryo crown-rump length to pregnancy outcome and abortus caryotype based on new growth curves for the 2-31 mm embryo. *Hum Reprod* 9: 366-373
- [28] Drumm JE, Clinch J, Mac Kenzie G (1976) The ultrasonographic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 83: 417-421
- [29] Elson J, Salim R, Tailor A et al. (2003) Prediction of early pregnancy viability in the absence of an ultrasonically detectable embryo. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21: 57-61
- [30] Evans J (1991) Fetal crown-rump length values in the first trimester based upon ovulation timing using the luteinizing hormone surge. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 48-51
- [31] Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, Bovicelli L (1996): Sonography of pregnancy with first-trimester bleeding and a viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 165-169

- [32] Falco P, Zagonari S, Gabrielle S et al. (2003): Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a small intrauterine gestational sac without a demonstrable embryo. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21: 62-65
- [33] Fendel H, Giani G, Fendel M, Jung H (1984) Die Bestimmung des Gestationsalters mit der Scheitel-Steiß-Länge und dem biparietalen Durchmesser in der 1. Schwangerschaftshälfte - Gegenüberstellung zweier Methoden. *Z Geburtshilfe Perinatol* 188: 161-166
- [34] Figueras F, Torrents M, Munoz A et al. (2003) Three-dimensional yolk and gestational sac volume. A prospective study of prognostic value. *J Reprod Med* 48: 252-256
- [35] Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA (1988) Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 49: 788-791
- [36] Frates MC, Benson CB, Doubilet PM (1993) Pregnancy outcome after a first trimester sonogram demonstrating fetal cardiac activity. *J Ultrasound Med* 12: 383-386
- [37] Funk A, Fendel H (1988) Ultraschallechographische Darstellbarkeit und Messung der Amnionhöhle und des Dottersackes in der frühen Schwangerschaft: Vergleichende Untersuchung von intakten und gestörten Schwangerschaften. *Z Geburtshilfe Perinatol* 192: 59-66
- [38] Goldstein RB (1990) Endovaginal sonography in very early pregnancy: new observations. *Radiology* 176: 7-8
- [39] Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A (1991) Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heart beat and embryo movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 77: 885-888

- [40] Goldstein SR (1991) Embryonic ultrasonographic measurement: Crown-rump length revisited. *Am J Obstet Gynecol* 165: 497-501
- [41] Goldstein SR (1994) Endovaginal ultrasonographic measurement of early embryonic size as a means of assessing gestational age. *J Ultrasound Med* 13: 27-31
- [42] Goldstein SR (1994) Sonography in early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 37: 681-692
- [43] Goldstein SR, Kerenyi T, Scher J, Papp C (1996) Correlation between karyotype and ultrasound findings in patients with failed early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8: 314-317
- [44] Grisolia G, Milano V, Pilu G (1993) Biometry of early pregnancy with transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3: 403-411
- [45] Guirgis RR, Alshawaf T, Dave R (1993) Transvaginal crown-rump length measurements of 224 successful pregnancies which resulted from gamete intra Fallopian transfer or in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 8: 1933-1937
- [46] Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ (1992) Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 182: 501-505
- [47] Hansmann M, Schuhmacher H, Foebus J (1979) Ultraschallbiometrie der fetalen Scheitel-Steiß-Länge in der ersten Schwangerschaftshälfte. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 39: 656-666
- [48] Hateley W, Case J, Campbell S (1995) Establishing the death of an embryo by ultrasound: report of a public inquiry with recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5: 353-357

- [49] Hellmann LM, Kobayashi M, Fillisti L et al. (1969): Growth and development of the human fetus prior to the twentieth week of gestation.
Am J Obstet Gynecol 15: 789-800
- [50] Holzgreve W, Westendorp J, Tercanli S, Schneider HPG (1991) Ultraschall-Untersuchungen in der Frühschwangerschaft. Ultraschall Med 12: 99-110
- [51] Howe RS (1996) Early pregnancy: normal and abnormal.
Clin Obstet Gynecol 39: 188-198
- [52] Izquierdo LA, Kushnir O, Smith JF (1991) Evaluation of fetal sonographic measurements in the first trimester by transvaginal sonography.
Gynecol Obstet Invest 32: 206-209
- [53] Jarjour L, Kletzky OA (1991) Reliability of transvaginal ultrasound in detecting first trimester pregnancy abnormalities. Fertil Steril 56: 202-207
- [54] Jauniaux E, Brown R, Snijders RJM, Noble P, Nicolaides KH (1996) Early prenatal diagnosis of triploidy. Am J Obstet Gynecol 176: 550-554
- [55] Jouppila P (1980) Clinical and ultrasonic aspects in the diagnosis and follow-up of patients with early pregnancy failure. Acta Obstet Gynecol Scand 59: 405-409
- [56] Kohorn EI, Kaufmann M (1974) Sonar in the first trimester of pregnancy.
J Obstet Gynecol 44: 473-483
- [57] Koornstra G, Wattel E, Exalto N (1990) Crown-rump length measurements revisited. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 35: 131-138
- [58] Küçük T, Duru NK, Yenen C et al. (1999) Yolk sac size and shape as predictors of poor pregnancy outcome. J Perinat Med 27: 316-320

- [59] Kuhn P, de Lourdes Brizot M, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH (1994) Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 172: 32-35
- [60] Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D (1992) Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 38-42
- [61] Laboda LA, Estroff JA, Benacerraf BR (1989) First trimester bradycardia: a sign of impending fetal loss. *J Ultrasound Med* 8: 561-563
- [62] Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ (1988) Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal ultrasound. *Radiology* 167: 383-385
- [63] Levi CS, Lyons EA, Zheng XH u.a. (1990) Endovaginal ultrasound: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5,0 mm in crown-rump length. *Radiology* 176: 71-74
- [64] Lisman BA, Boer K, Bleker OP, van Wely M, van Groningen K, Exalto N (2004) Abnormal development of the vasculosyncytial membrane in early pregnancy failure. *Fertil Steril* 83: 654-660
- [65] Lyall F (2002) The human placental bed revisited. *Placenta* 23: 555-562
- [66] Mac Gregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, Minogue JP, Gibson ME, Hoffmann DI (1987) Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol* 70: 344-348
- [67] Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC (2002) Conception to ongoing pregnancy: the "black box" of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 8: 333-343

- [68] Mandruzzato GP, d'Ottavio G, Rustico MA, Fantana A, Bogatti P (1989) The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Clin Ultrasound* 17:503-510
- [69] Mantoni M, Pedersen JF (1982) Fetal growth delay in threatened abortion: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol* 89: 525-527
- [70] Mantoni M (1985) Ultrasound signs in threatened abortion and their prognostic significance. *Obstet Gynecol* 65: 471-475
- [71] Marzusch K (2000) Frühschwangerschaft. In: Schneider H, Husslin P, Schneider KTM (Hrsg) *Geburtshilfe*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1-18
- [72] Mayden KL, Confino E, Miller ChE, Friberg J, Gleicher N (1986) Decreased gestational sac volume in pregnancies induced by human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 45: 879-882
- [73] Merchiers EH, Dhont M, de Sutter PA, et al. (1991) Predictive value of early embryonic cardiac activity for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 165: 11-14
- [74] Metz CE (1986) ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 21: 720-733
- [75] Nazari A, Check H, Epstein RH, Dietterich C, Farzanfar S (1991) Relationship of small-for-dates sac size to crown-rump length and spontaneous abortion in patients with a known date of ovulation. *Obstet Gynecol* 78: 369-372
- [76] Nielsen S, Hahlin M, Oden A (1996) Using a logistic model to identify women with first-trimester spontaneous abortion suitable for expectant management. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 1230-1235

- [77] Nisikori K, Nagoshi K, Shimizu K (1993) Assessment of fetal growth and serum hCG titers after in vitro fertilization and embryo transfer.
Int J Gynaecol Obstet 41: 147-152
- [78] Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ (2001) Implantation and the survival of early pregnancy. N Engl J Med 345: 1400-1408
- [79] Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM (1987) Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy.
J Ultrasound Med 6: 23-27
- [80] Nyberg DA, Filly RA (2003) Opinion predicting pregnancy failure in “empty” gestational sacs. Ultrasound Obstet Gynecol 21: 9-12
- [81] Oh JS, Wright G, Coulam B (2002) Gestational sac diameter in very early pregnancy as a predictor of fetal outcome.
Ultrasound Obstet Gynecol 20: 267-269
- [82] O’Rahilly R, Müller F (1987) Developmental stages in human embryos. Carnegie Instn Wash Publ 637, ref. in Wisser J (1995) Vaginalsonographie im ersten Schwangerschaftsdrittel. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Aufl. S 36
- [83] Pedersen JF, Molsted-Pedersen L (1981) Early fetal growth delay detected by ultrasound marks increased risk of congenital malformation in diabetic pregnancy. Br Med J 283: 269-271
- [84] Pedersen JF (1982) Fetal crown-rump length measurement by ultrasound in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 89: 926-930

- [85] Pedersen JF, Mantoni M (1990) Prevalence and significance of subchorionic hemorrhage in threatened abortion: a sonographic study.
Am J Roentgenol 154: 353-357
- [86] Pennell RG, Needleman L, Pajak T, et al. (1991) Prospective comparison of vaginal and abdominal sonography in normal early pregnancy.
J Ultrasound Med 10: 63-67
- [87] Queenan JT, O'Brien GD, Bains LM, et al. (1980) Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil Steril 34: 99-105
- [88] Reljic M (2001) The significance of crown-rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion.
Ultrasound Obstet Gynecol 17: 510-512
- [89] Rempen A (1991) Vaginale Sonographie im ersten Trimenon.
Z Geburtshilfe Perinatal 195: 163-171
- [90] Rempen A (2001) Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft. Empfehlung der DEGUM-Stufe III der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe) und der ARGUS, Fassung vom Dezember 2000. Z Geburtshilfe Neonatol 205: 162-165
- [91] Richardson DK, Schwartz JS, Weinbau PJ, Gabbe SG (1985) Diagnostic tests in obstetrics: a method for improved evaluation. Am J Obstet Gynecol 152: 613-618
- [92] Robinson HP (1973) Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. Br Med J 4: 28-31

- [93] Robinson HP, Fleming JEE (1975) A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 82: 702-710
- [94] Robinson HP (1975) "Gestational sac" volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 82: 100-107
- [95] Robinson HP (1975) The diagnosis of early pregnancy failure by sonar. *Br J Obstet Gynaecol* 82: 849-856
- [96] Rosati P, Guariglia L (1997) Transvaginal fetal biometry in early pregnancy. *Early Hum Dev* 49: 91-96
- [97] Rosen GF, Silva PD, Patrizio P et al. (1990) Predicting pregnancy outcome by the observation of a gestational sac or of early fetal cardiac motion with transvaginal ultrasonography. *Fertil Steril* 54: 260-264
- [98] Rossavik IK, Gibbons WE (1985) Variability of ovarian follicular growth in natural menstrual cycles. *Fertil Steril* 44: 195-199
- [99] Rossavik IK, Torjusen GO, Gibbons WE (1988) Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 49: 1012-1017
- [100] Rotsztein D, Rana N, Dmowski WP (1993) Correlation between fetal heart rate, crown-rump length and β hCG levels during the first trimester of well-timed conceptions resulting from infertility treatment. *Fertil Steril* 59: 1169-1173
- [101] Rowling SE, Coleman BG, Langer JE et al. (1997) First-trimester ultrasound parameters of failed pregnancy. *Radiology* 203: 211-217

- [102] Rowling SE (1999) Sonography during early pregnancy: dependence of threshold and discriminatory values of transvaginal transducer frequency. *Am J Roentgenol* 172: 983-988
- [103] Royston P, Altman DG (1994) Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. *Appl Statist* 43: 429-467
- [104] Schats R, Jansen CAM, Wladimiroff JW (1990) Embryonic heart activity: appearance and development in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 989-994
- [105] Schats R, van Os HC, Jansen CAM, Wladimiroff JW (1991) The crown-rump length in early human pregnancy: a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 460-462
- [106] Selbing A (1982) Gestational age at ultrasonic measurement of gestational sac, crown-rump length and biparietal diameter during first 15 weeks of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61: 233-235
- [107] Silva PD, Mahairas G, Schaper AM, Schauburger CW (1990): Early crown-rump length. *J Reprod Med* 35: 641-644
- [108] Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG (1989) Threatened miscarriage and intrauterine hematomas: sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med* 8: 289-292
- [109] Stabile I, Campbell SC (1992) Ultrasound diagnosis of spontaneous miscarriage. In: Stabile I, Grudzinskas G, Chard T (Hrsg) *Spontaneous Abortion, Diagnosis and Treatment*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1. Aufl. S 63-82

- [110] Stampone C, Nicotra M, Muttinelli C, Cosmi EV (1996) Transvaginal sonography of the yolk sac in normal and abnormal pregnancy.
J Clin Ultrasound 24: 3-9
- [111] Steiner H, Gregg AR, Bogner G, Graf AH, Weiner CP, Staudach A (1994)
First trimester three-dimensional ultrasound volumetry of the gestational sac.
Arch Gynecol Obstet 255: 165-170
- [112] Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB (1996)
Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and
without a history of recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril 65: 250-253
- [113] Swets JA (1988) Measuring the accuracy of diagnostic systems.
Science 240:1285-1293
- [114] Tadmor OP, Achiron R, Rabinowiz R, Aboulaflia Y, Mashiach S, Diamant YZ
(1994) Predicting first-trimester spontaneous abortion: ratio of mean sac
diameter to crown-rump length compared to embryonic heart rate.
Reprod Med 39: 459-462
- [115] Tercanli S, Holzgreve W (2000) Ultraschallscreening in der 9.-12. SSW.
In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schneider KTM, Weiss JM (Hrsg)
Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1. Aufl.
S 301-305
- [116] Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG (1988) A close look at early embryonic
development with the high-frequency transvaginal transducer.
Am J Obstet Gynecol 159: 676-681
- [117] Tongsong T, Wnanpirak C, Srisomboon G, Polsrisuthikul T, Pongsatha (1994)
Transvaginal ultrasound in threatened abortion with empty gestational sacs.
Int J Gynaecol Obstet 46: 297-301

- [118] van deVelde EHE, Broeders GHB, Horbach JGM, Esser-Rath VM CJ (1980) Estimation of pregnancy duration by means of ultrasonic measurement of the fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 10: 225-230
- [119] Vollebergh JHA, Jongsma HW, van Dongen PWJ (1989) The accuracy of ultrasonic measurements of fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 30: 253-256
- [120] Wilcox AJ, Weinberg CR, O' Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC (1988) Incidence of early loss in pregnancy. *N Engl J Med* 319: 189-194
- [121] Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR (1999) Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 340:1796-1799
- [122] Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, Mc Gillivray B (1986) Spontaneous abortion and pregnancy outcome after normal first-trimester ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 67: 352-355
- [123] Wisser J (1995) *Vaginalsonographie im ersten Schwangerschaftsdrittel*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Aufl. S 1-2
- [124] Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O' Connor J, Selevan SG (1996) Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65: 503-509

6. Abkürzungsverzeichnis

abd	transabdominal
CSD	chorionic sac diameter = Chorionhöhlendurchmesser (wenn nicht anders vermerkt, dann ist der arithmetische Mittelwert von drei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen gemeint)
GA	Gestationsalter
GIFT	gamete intrafallopian transfer
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	intrauterine Insemination
IVF	in vitro Fertilisation
LMP	last menstrual period = letzte Menstruation
p. o.	post ovulationem oder nach Ovarialpunktion
SD	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche gerechnet nach letzter Menstruation
TV	transvaginal
US	Ultraschall

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian de Geyter für die engagierte Betreuung im Rahmen der Arbeit auch über Ländergrenzen hinweg. Die stets angetroffene Gesprächsbereitschaft und die wertvollen Anregungen waren mir eine große Hilfe.

Dem Team der Funktionseinheit für assistierte Fertilisation in der Frauenklinik und im Institut für Reproduktionsmedizin danke ich für die Einführung in den transvaginalen Ultraschall und in die Methoden der assistierten Fertilisation.

Ein ganz herzliches Dankeschön zudem folgenden Personen:

Karin Höschen für gemeinsame schaffensreiche und motivierende „Doktorwochen“ auf deutschen Inseln,

Nicole Spickermann für ihre perfektionierte neue deutsche Rechtschreibung,

meinen Schwestern Kirsten und Mareike für ihren klaren Blick für Machbares und für das Verwöhnen in kreativen Pausen,

und natürlich meinen lieben Eltern, die immer an mich geglaubt haben.

