



**Analyse des Geburtsoutcome und Bestimmung
kardiovaskulärer Umbauvorgänge von late-onset
SGA-Feten anhand echokardiographischer
Funktionsparameter und deren Vergleich mit einer
gesunden Kontrollgruppe**

Christina Franke

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer

DOKTORIN DER MEDIZIN (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Silvia Lobmaier
2. Priv.-Doz. Dr. Andreas Kühn

Die Dissertation wurde am 13.03.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024
angenommen.

Zusammenfassung

Zielsetzung Ziel der vorliegenden Arbeit ist einerseits ein Vergleich des perinatalen Outcomes einer genau definierten Gruppe von late-onset SGA-Feten mit einer zufällig ausgewählten Kontrollgruppe und die Vorhersage eines schlechten Geburtsergebnisses in der Kohorte der Gesamt-SGA/FGR-Feten unter Verwendung einer Reihe von longitudinaler fetomaternaler Dopplermessungen. Andererseits erfolgte die Beurteilung kardiovaskulärer Umbauvorgänge in late-onset SGA-Feten anhand ausgewählter Herzfunktionsparameter. Denn die Messung fetaler kardiovaskulärer Funktionsparameter ist in der Pränataldiagnostik noch kein fester Standard.

Material und Methode In die prospektive Längsschnittkohortenstudie wurden Einlingsschwangerschaften ab 32+0 SSW mit Verdacht auf SGA und gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die gesamte SGA-Gruppe wurde nochmals in je eine FGR- und SGA 3.-10. Perzentile-Subgruppe unterteilt. Es wurden der PI der A. umbilicalis, der A. cerebri media, der Aa. uterinae und die CPR ausgewertet, mittels welcher ein schlechter Geburtsergebnis vorhergesagt wurde. Ein schlechter Geburtsergebnis wurde als arterieller Nabelschnur-pH $\leq 7,15$ und/oder 5-Minuten-Apgar ≤ 7 und/oder operative Geburt und/oder Aufnahme auf Intensiv-/Neugeborenenstation definiert. Die Geburtseinleitung bei SGA-Feten erfolgte gemäß internem SGA/FGR-Managementprotokoll. Außerdem wurden fetale systolische und diastolische Herzfunktionsparameter sowie die fetale Aorta abdominalis beurteilt. Die systolische Herzfunktion wurde mittels MAPSE/TAPSE und der Myokardgeschwindigkeit (s'-Welle) der Mitral- und Trikuspidalklappe beschrieben. Die diastolische Herzfunktion wurde anhand der Maximalgeschwindigkeiten der

passiven (E-Welle) und aktiven (A-Welle) Füllung bewertet und das E/A-Verhältnis berechnet. Außerdem wurden die Myokardbewegungsgeschwindigkeiten (E' und A'-Welle) des Mitral- bzw. Trikuspidalklappenrings erfasst. Die Herzmorphometrie wurde anhand des Sphärizitätsindex und der Dicke der Ventrikel und des Septums analysiert. Zudem wurde der globale Herzfunktionsparameter MPI bestimmt. Zur Beurteilung der Arterienwand erfolgte die Vermessung der Aorta abdominalis mit Vermessung der Intima-Media-Dicke und der Bestimmung des Gefäßdurchmessers in der Systole und Diastole und der dazugehörigen prozentualen Veränderung des Aortendurchmessers (aortic strain).

Ergebnisse Insgesamt wurden 149 SGA- und 143 Kontrollfeten eingeschlossen. Das Gestationsalter bei Studieneinschluss lag in der SGA-Gruppe bei 36,6 SSW und in der Kontrollgruppe bei 36,3 SSW. Das fetale Schätzwicht der SGA-Feten befand sich im Durchschnitt auf der 7. Perzentile. Eine Geburtseinleitung fand bei SGA-Feten häufiger statt (61% vs. 31%; $p < 0,001$) und ereignete sich in der 38,7 SSW. Die Anzahl der operativen Entbindungsmodi war in beiden Gruppen ähnlich, insbesondere die sekundäre Sectiorate (11% vs. 10%). Bei Verwendung der Fläche unter der Kurve (AUC) für die Vorhersage eines schlechten Geburtsausgangs der letzten und der "schlechtesten" UA-, MCA-, mUtA-PI und CPR-Dopplermessungen ergab sich eine geringe bis moderate Trennschärfe (AUC 0,51-0,63). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließen sich bei SGA- und FGR-Feten Anzeichen kardiovaskulärer Veränderungen erkennen. In diesen beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in der Herzmorphometrie. Der Längs- und Querdurchmesser und die relative Wanddicke beider Ventrikel war signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe. Außerdem war eine signifikant verringerte longitudinale Myokardbewegung (MAPSE/TAPSE) erkennbar. Ebenso zeigten sich ein signifikant erhöhter MPI, eine signifikant verlängerte isovolumetrische Kontraktionszeit und signifikant niedrigere Mykardgeschwindigkeiten als Ausdruck für eine systolische und diastolischen Dysfunktion. Zudem ergab sich eine signifikante Änderung des Aortendurchmessers in der Systole und Diastole. Auch nach Anpassung der Ergebnisse an das fetale Schätzwicht waren signifikante Unterschiede vorhanden.

Schlussfolgerungen SGA-Feten haben keine erhöhte operative Entbindungsrate, wenn sie nach einem Risikostratifizierungsprotokoll überwacht und entbunden werden. Die Vorhersage eines schlechten Geburtsausgangs ist am besten mit der "schlechtesten" CPR oder dem mUtA-PI.

Bereits intrauterin kann eine milde Plazentainsuffizienz bei late-onset SGA-Feten zu kardiovaskulären Veränderungen führen. Zur besseren Risikostratifizierung sollte daher bei ausgewählten Feten eine echokardiographische Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion erfolgen.

Wichtige Herzfunktionsparameter sollten dabei sein: Die Bestimmung des Sphärizitätsindex, Ventrikel-/Septumdicke, MAPSE/TAPSE, E- und A-Welle der Trikuspidal- und Mitralklappe und deren Verhältnis zueinander, die Myokardgeschwindigkeiten (s', E'- und A'-Welle) der AV-Klappen, MPI und die Vermessung der fetalen Aorta (IMT und aortic strain).

Abstract

Purpose The aim of this study is to compare the perinatal outcome of a narrowly defined group of late-onset SGA fetuses with a randomly selected healthy control group, and to predict an adverse perinatal outcome in the cohort of SGA/FGR fetuses using a series of longitudinal fetomaternal doppler measurements. Since the measurement of fetal cardiovascular function parameters is not yet a fixed standard in prenatal diagnostics, the assessment of cardiovascular remodeling in late-onset SGA fetuses was carried out using selected cardiac function parameters.

Materials and methods In the prospective longitudinal cohort study, singleton pregnancies from 32+0 weeks until term with suspicion of SGA and healthy controls were included. The SGA group was further divided into an FGR- and SGA- 3-10 percentile (fetuses between the 3rd and 10th weight percentile) subgroup. To predict an adverse perinatal outcome the umbilical artery pulsatility index (PI), the middle cerebral artery PI, the Aa. uterinae PI and cerebroplacental ratio (CPR) were evaluated. Adverse perinatal outcome was defined as umbilical cord arterial pH ≤ 7.15 and/or 5-minute Apgar ≤ 7 and/or operative delivery and/or intensive care/admission to neonatal unit. Induction of labor in SGA fetuses was carried out according to a protocol-based management of SGA/FGR fetuses. In addition, fetal systolic and diastolic cardiac function parameters as well as the fetal abdominal aorta were determined. Systolic cardiac function was described using MAPSE/TAPSE and myocardial velocity (s' wave) of the mitral and tricuspid valves. Cardiac diastolic function was assessed using the maximum velocities of passive (E-wave) and active (A-wave) filling and the E/A ratio was calculated. Furthermore the myocardial

movement velocities (E' and A' wave) of the Mitral or tricuspid valve ring were measured. Cardiac morphometry was analyzed using sphericity index as well as ventricular and septal thickness. The global cardiac function parameter MPI was also determined. To assess the arterial wall, the abdominal aorta was measured via measurement of the intima-media thickness and the determination of the vessel diameter in systole and diastole and the associated percentage change in the aortic diameter (aortic strain).

Results A total of 149 SGA and 143 control fetuses were included. The gestational age at inclusion to the study was 36.6 weeks of gestation in the SGA group and 36.3 weeks of gestation in the control group. The estimated fetal weight of SGA fetuses is on average at the 7th percentile. Induction of labor was higher in SGA fetuses (61% vs. 31%; $p < 0.001$) and occurred at 38.7 weeks of gestation. The number of operative delivery was similar between both groups, particularly secondary cesarean section rate (11% vs. 10%). Using the area under the curve (AUC) to predict adverse perinatal outcome, the last and worst UA, MCA, mUtA-PI and CPR doppler measurements showed a low to moderate selectivity (AUC 0.51-0.63). Compared to the control group, signs of cardiovascular changes are present in SGA and FGR fetuses. There were significant differences in cardiac morphometry in these two groups. The longitudinal and transverse diameters and the relative wall thickness of both ventricles were significantly smaller compared to controls. Furthermore, a significantly reduced longitudinal myocardial movement (MAPSE/TAPSE) was evident. There was also a significantly increased MPI, a significantly longer isovolumetric contraction time and significantly lower myocardial velocities as an expression of systolic and diastolic dysfunction. There was also a significant change in the aortic diameter in systole and diastole. Significant differences were present even after adjustment for gestational age.

Conclusion SGA fetuses do not have an increased operative delivery rate when monitored and delivered following a risk stratification protocol. Predicting an adverse perinatal outcome is best with the "worst" CPR or the mUtA-PI. Even intrauterine, mild placental insufficiency can lead to cardiovascular changes in late-onset SGA fetuses. For better risk stratification, an echocardiographic assessment of systolic and diastolic cardiac function should be carried out in selected fetuses.

Important cardiac function parameters should be: the determination of the sphericity index, ventricular/septal thickness, MAPSE/TAPSE, E and A waves of the tricuspid and mitral valves and their relationship to each other, the myocardial velocities (s' , E' and A' waves) of the AV-valves, MPI and the measurement of the fetal aorta (IMT and aortic strain).

Danksagung

Es ist an der Zeit Danke zu sagen.

Ein erster Dank gilt Prof. Dr. Silvia Lobmeier, meiner Doktormutter, für die Bereitstellung des interessanten Themas, der Betreuung und der Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mehr als nur ein Dankeschön gebührt meinem Bruder Tobias, der zu jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen hatte - dank deiner Hilfe wurde die Doktorarbeit zum optischen Augenschmaus.

Eine nicht wegzudenkende Stütze in dieser Zeit war meine Mitstreiterin Nadia. Ohne unsere gegenseitige Motivation über alle die Jahre hinweg, durch Höhen und Tiefen hindurch, wäre ich beim Schreiben meiner Arbeit nicht vorangekommen. Und auch Ludwig darf in meiner Dankeshymne nicht fehlen, der mir bei der Visualisierung der Daten eine große Hilfe war.

Zudem bedanke ich mich bei meinen Freundinnen und Freunden, die mir all die Jahre unterstützend und ermutigend zur Seite standen.

Mein wichtigster Begleiter und Unterstützer in dieser Zeit jedoch war mein Mann Felix. Danke für deine unermüdliche Bereitschaft in allen Lebenslagen für mich da zu sein.

Nicht unerwähnt bleiben soll die Bereitschaft aller Patientinnen zur Studienteilnahme und deren Geduld bei den Untersuchungen.

Abschließend möchte ich von Herzen meinen Eltern und Schwiegereltern danken, welche mir auf dem Weg hierher immer eine große Stütze waren.

Christina Franke

März 2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fetale Programmierung	1
1.2	SGA vs. FGR	7
2	Methodik	15
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	15
2.2	Basischarakteristika	18
2.3	Geburtseinleitung	18
2.4	Fetale Ultraschallbeurteilung	19
2.5	Fetale Echokardiographie	20
2.6	Statistische Analyse	25
3	Auswertung	27
3.1	Merkmale der Studienkohorte	27
3.2	Mütterliche Basischarakteristika	30
3.3	Ultraschallcharakteristika	33
3.4	Perinatale Charakteristika	39
3.5	Vorhersage des Geburtsausgangs	44
3.6	Fetale Echokardiographie	49
4	Diskussion	63
4.1	Mütterliche Merkmale	63
4.2	Daten zum Geburtsausgang	64

4.3	Vorhersagekraft des Geburtsoutcomes	65
4.4	Herzultraschall	68
4.5	Stärken und Schwächen der Studie	72
5	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	77

Abbildungsverzeichnis

2.1	Vermessung der Ventrikel	20
2.2	Bestimmung MAPSE im M-Mode	21
2.3	Bestimmung des Gefäßdurchmessers im M-Mode	24
3.1	Studienflussdiagramm der rekrutierten SGA- und AGA-Feten, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)	28
3.2	Fetales Schätz- und Geburtsgewicht	29
3.3	Veränderungen von UA PI-, MCA-PI, CPR- und mUtA-PI z-Score im Schwangerschaftsverlauf	37
3.4	Longitudinale Veränderung von UA-PI, MCA-PI, CPR- und mUtA-PI z-Score in den Kontrolluntersuchungen der SGA-Gruppe während der Schwangerschaft, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)	38
3.5	Entwicklung der Herzmorphometrie im Schwangerschaftsverlauf	50
3.6	Veränderungen von MAPSE und TAPSE im Schwangerschaftsverlauf	51
3.7	Veränderungen einzelner konventioneller Doppleruntersuchungen im Schwangerschaftsverlauf	53
3.8	Veränderungen einzelner Gewebedopplermessungen im Schwangerschaftsverlauf	54
3.9	Veränderung der Intima-media-Dicke und des systolischen und diastolischen Aortendurchmessers im Schwangerschaftsverlauf	55

Tabellenverzeichnis

1.1	Ursachen und Risikofaktoren fetaler Wachstumsrestriktion, modifiziert nach ACOG & the Society for Maternal-FetalMedicin (2019)	8
1.2	Hauptunterschiede zwischen früh und spät einsetzender Wachstumsrestriktion, modifiziert nach Figueras & Gratacós (2014)	10
1.3	Kriterien von früh und spät einsetzender Wachstumsrestriktion, modifiziert nach Gordijn et al. (2016)	12
3.1	Mütterliche Basischarakteristika	30
3.2	Mütterliche Basischarakteristika Subgruppenanalyse	31
3.3	fetale Ultraschallcharakteristika	33
3.4	fetale Ultraschallcharakteristika Subgruppenanalyse	33
3.5	Dopplerwerte letzte Messung vor Entbindung	34
3.6	Dopplerwerte letzte Messung vor Entbindung Subgruppenanalyse	34
3.7	Mütterliche Charakteristika	39
3.8	Mütterliche Charakteristika Subgruppenanalyse	39
3.9	Neonatale Charakteristika	41
3.10	Neonatale Charakteristika Subgruppenanalyse	42
3.11	Auftreten eines schlechten Geburtsoutcome innerhalb beider Gruppen anhand der zuletzt durchgeführten Dopplermessung	44
3.12	Vergleich der letzten Dopplerwerte und des Geburtsausgangs innerhalb der verschiedenen Untergruppen	46
3.13	ROC-Analyse zur Vorhersage eines schlechten Geburtsausgangs unter Verwendung der letzten und schlechtesten Dopplermessung, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)	48

3.14	Echokardiographieparameter Kontroll- und SGA-Gesamtgruppe . . .	58
3.15	Echokardiographieparameter Kontroll- und SGA-Subgruppe 3.-10.Perzentile	60
3.16	Echokardiographieparameter Kontroll- und FGR-Subgruppe	62

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
Aa.	Arteriae
AGA	appropriate for gestational age
ART	assistierte Reproduktionstechnik
AU	Abdomenumfang
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Maß-Index
BIP	biparietaler Durchmesser
bpm	beats per minute
CF-Doppler	color flow doppler
chron.	chronisch
CPR	zerebroplazentäre Ratio
CW-Doppler	continuous wave doppler
DecT	Dezelerationszeit
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm

ESV	endsystolisches Volumen
EFW	estimated fetal weight
FL	Femurlänge
FGR	fetal growth restriction
GA	Gestationsalter
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
HZV	Herzzeitvolumen
IMT	intima-media-thickness
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
kg	Kilogramm
KU	Kopfumfang
LV	linker Ventrikel
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MHz	Megahertz
M-Mode	Motion-Mode
MPI	myocardial performance index
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Plazentawachstumsfaktor
Pz.	Perzentile
RDS	respiratory distress syndrome
RI	Resistance-Index
ROC	Receiver Operating Characteristics
RV	rechter Ventrikel
sFlt-1	soluble Fms-like thyrosinkinase-1
SG	Schätzwicht
SGA	small for gestational age
SI	Sphärizitätsindex
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle

TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
UA	Arteria umbilicalis
UtA	Ateria uterina
V.	Vena
VTI	velocity time integral

Einleitung

1.1 Fetale Programmierung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter

Die Schwangerschaft, die Geburt und die unmittelbare Neonatalzeit stellen eine kritische Zeitspanne im menschlichen Leben im Hinblick auf die spätere Gesundheit und Krankheitssuszeptibilität dar. Während diesen dynamischen und höchst komplexen Lebensabschnitten ist ein fein abgestimmtes Zusammenspiel einer Vielzahl maternaler, paternaler und fetaler Faktoren von Nöten, um einen reibungslosen Ablauf zu gewährleisten. Die intrauterine Umgebung, unter welcher der Fetus heranwächst, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Funktionen seiner physiologischen Systeme im späteren Leben. Störungen in diesen Versorgungsstrukturen können eine suboptimale Entwicklung bedingen. So kann es durch eine unphysiologische Einwirkung hormoneller, metabolischer und nutritiver Faktoren zu Veränderungen künftiger Funktionsweisen von Organen bzw. Organsystemen kommen. Diese langfristige Prägung kann unter dem Begriff fetale Programmierung zusammengefasst werden. Im Genaueren bezeichnet fetale oder perinatale Programmierung adaptive Langzeitveränderungen, welche in einem Organismus in besonders kritischen Entwicklungsphasen während der Prä- und Perinatalperiode als Reaktion auf ein alteriertes intrauterines Milieu erfolgen. Die genetische Disposition und Umweltfaktoren befinden sich dabei in einem dynamischen Prozess zueinander und das morphologische und funktionelle Erscheinungsbild eines Organismus scheint das Ergebnis einer plastischen Gen-Umwelt-Interaktion zu sein. Die

phänotypische Entwicklung des Kindes unterliegt dabei einer epigenetischen Plastizität, wodurch es vor allem in frühen Lebensabschnitten zu einer individuellen Anpassung des Entwicklungsweges an die vorherrschenden intrauterinen Bedingungen kommt. Die Auswirkung einer früh erworbenen Fehlprogrammierung auf die Phänotypexpression kann sich im späteren Leben als chronische Erkrankung wie Adipositas, Diabetes mellitus oder einer Herz-Kreislauf-Erkrankung manifestieren (Plagemann et al., 2008).

Inzwischen ist allgemein anerkannt, dass das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, welche eine wesentliche Determinante der Haupttodesursache von Männern und Frauen im 21. Jahrhundert in Deutschland darstellt, durch die Beziehung zwischen unseren Genen und unserer Umwelt beeinflusst wird. Es gibt Hinweise darauf, dass sich subklinische Anzeichen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung bereits vor der Geburt entwickeln und deren Grundstein in utero gelegt wird. Einer der Vorreiter des Prinzips eines möglichen Einflusses der Fetalperiode auf spätere kardiometabolische Erkrankungen war der Epidemiologe D. J. Barkers. Im Jahr 1989 konnte er zeigen, dass ein niedriges Geburtsgewicht als Surrogatmarker suboptimaler intrauteriner Bedingungen mit einem erhöhten Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter einhergeht (Barker et al., 1989). Einer der wichtigsten pränatalen Risikofaktoren für spätere Herz-Kreislauf-Beschwerden ist die fetale Wachstumsrestriktion. Eine Hauptursache dafür stellt die uteroplazentare Dysfunktion dar. Mit beginnender Plazentainsuffizienz und den damit verbundenen metabolischen, hämodynamischen und endokrinen Veränderungen kommt es beim Fetus zu Anpassungsvorgängen. In vielen experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei wachstumsbeschränkten Feten adaptive kardiovaskuläre und metabolische Veränderungen aktiviert werden, wodurch es zu einer erhöhten Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Barker et al., 1989; Barker, 2007), unter anderem zu arterieller Hypertonie (Law & Shiell, 1996), Schlaganfällen (Lawlor et al., 2005), gestörter Glukosetoleranz und nicht-Insulin abhängigen Diabetes mellitus (Hales et al., 1991; Hales & Barker, 1992) im mittleren Erwachsenenalter kommt. Bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird vermutet, dass die fetale Programmierung über zwei Hauptwege erfolgt: einen metabolischen und einen kardiovaskulären (Crispi et al., 2018).

Metabolisches Risiko

Einen ersten Ansatzpunkt lieferten im Jahr 1992 die beiden Wissenschaftler C.N. Hales und D.J. Barker mit der Hypothese des sparsamen Phänotyps, welche den Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und niedrigem Geburtsgewicht zu erklären versuchte. Wenn es während einer Phase intensiver epigenetischer Programmierung zu einer Unterversorgung im fetomaternalen Stoffaustausch kommt, werden zu dem nachteiligen intrauterinen Milieu passende Entwicklungswege aktiviert. Die metabolischen und neuroendokrinen Regelkreise werden als adaptive Reaktion auf die wahrgenommenen suboptimalen Umwelteinflüsse angepasst, wodurch es zu Konzentrationsveränderungen der fetalen und plazentaren Hormone kommt. Auf Grundlage dieser Signale sagt der Fetus seine zu erwartende postnatale Umgebung voraus und stellt seine homöostatischen Mechanismen so ein, dass diese zum zukünftigen Umfeld passen (Hales & Barker, 1992; Barker et al., 1993). Stimmen im postnatalen Leben nun die beiden Umgebungen nicht überein, d.h. wird der Organismus in eine Umwelt hineingeboren, die nicht zu seiner vorhergesagten Entwicklungsbahn passt, führt dies zu einer Fehlanpassung, welche ein höheres Auftreten von Stoffwechselerkrankungen erleichtert (Gluckman & Hanson, 2004; Gluckman et al., 2005). Sofern nun ein primär unterversorgter Fetus in der frühen Kindheit eine normale Nährstoffverfügbarkeit erhält, stellt die Umgebung für das Kind eine postnatale Situation der Überernährung dar und es resultiert ein unphysiologisches Aufholwachstum des niedrigen Geburtsgewichtes. All dies kann zur dauerhaften Fehlorganisation der hypothalamischen Regelsysteme führen, die für die Steuerung von Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und Körpergewicht zuständig sind und mit einer erhöhten Inzidenz von Stoffwechselerkrankungen, einschließlich Fettleibigkeit, Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom einhergeht, welche sekundär zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen können (Plagemann et al., 2008; Eriksson et al., 2006; Barker et al., 2005)

Kardiovaskuläres Risiko

Die metabolische Programmierung alleine kann die Verbindung zwischen Wachstumseinschränkung und kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter nicht vollständig erklären. Ebenso beeinflusst die pränatale Umgebung die direkte Entwicklung des Herzens. Denn um unter ungünstigen Bedingungen eine optimale Blutversorgung der Organe sicherzustellen, passt das fetale Herz seine Struktur und Form an, womit Veränderungen der Herzfunktion einhergehen. Dieser Prozess wird als kardiales Remodeling bezeichnet und kann zu einer beeinträchtigten Herz- und Gefäßmechanik führen. Das Ausmaß des Herzbbaus hängt dabei von der Schwere und Dauer der ungünstigen Exposition ab. Hinweise auf eine Umgestaltung des Herzens während des fetalen Lebens sind noch relativ neu, aber die verfügbaren Studien legen nahe, dass der Fetus unter verschiedenen Belastungssituationen unterschiedliche Umbauvorgänge entwickelt (Crispi et al., 2018; Sehgal et al., 2016).

Sowohl eine frühe als auch eine spät einsetzende Plazentainsuffizienz hat direkte Auswirkungen auf die fetale Herz-Kreislauf-Entwicklung. Durch diese Pathologie, einhergehend mit einer chronisch verminderten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, kommt es zu einem eingeschränkten Wachstum der Kardiomyozyten und damit zu einer direkten Störung der Myokardfaserarchitektur, wodurch die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigt wird. Weiterhin kann es durch eine Plazentainsuffizienz zu einer Umverteilung des Blutvolumens zugunsten des Gehirns kommen. Dieser hämodynamische Effekt bewirkt durch eine Verschiebung des Herzzeitvolumens zugunsten des linken Ventrikels eine Veränderung der Nachlast. Im linken Ventrikel ist diese als Folge der zerebralen Vasodilatation verringert, im rechten Ventrikel hingegen durch periphere Vasokonstriktion erhöht. Neben der Nachlast wird die kardiale Hämodynamik auch durch eine Veränderung der ventrikulären Compliance und der Vorlast verändert (Severi et al., 2000).

Zudem findet eine chronische Veränderung des placentaren Gefäßbettes und der Plazentazottenmorphologie statt, wodurch sich eine subklinische Erhöhung des Gefäßwiderstandes in der Plazenta entwickelt und eine chronische Druck- und Volumenbelastung des fetalen Herzens resultiert. Zur Aufrechterhaltung der ventrikulären Leistungsfähigkeit und des kardialen Outputs verändert sich die Struktur und Funktion des sich entwickelnden Myokards. Anfänglich verkleinert das Herz seinen Krümmungsradius, wodurch es eine eher kugelförmige Form annimmt, um das Schlagvolumen mit geringer Kontraktionskraft aufrechtzuerhal-

ten und gleichzeitig die Wandspannung zu reduzieren. Begleitend verdicken die Myokardwände, in schweren Fällen mündet es in eine Hypertrophie. Begleitend bei Veränderung der Herzstruktur und -form kommt es zu subklinischen Veränderungen der Herzfunktion, welche sich durch eine beeinträchtigte systolische oder diastolische Funktion äußert (Crispi et al., 2020).

Eine früh einsetzende Wachstumsrestriktion mit schwerer Plazentainsuffizienz ist mit Myokardhypertrophie, Kardiomegalie und kugeligen Ventrikeln assoziiert, zudem kommen Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion hinzu (Crispi et al., 2018). Eine Wachstumseinschränkung mit spätem Beginn hingegen geht mit subtileren teilweise nur schwer erkennbaren Veränderungen einher.

Darüber hinaus kommt es zu einer direkten Veränderung des Aufbaus der Arterienwand. Die Intima-Media-Dicke der abdominalen Aortenwand verdickt sich und fungiert somit als ein früher sensitiver Marker eines atheromatösen Umbaus bei Kindern (Skilton et al., 2005). Somit wird die Funktion des Gefäßendothels nachteilig verändert. Es resultiert eine gestörte Vasorelaxation durch eine verminderte cGMP-Bildung und eine verstärkte Vasokonstriktion durch eine vermehrte Angiotensin-1-Rezeptorexpression in der Gefäßmuskulatur (Nuyt, 2008).

So führt die kardiale Programmierung zu Veränderungen der Herz- und Gefäßstruktur und deren Funktion, wodurch sich früh im Leben eine subklinische kardiovaskuläre Dysfunktion entwickelt, lange bevor klinisch Symptome auftreten (Crispi et al., 2018).

Besonders bei der Entwicklung präventionsorientierter Ansätze kommt dem Konzept der fetalen Programmierung eine wesentliche Stellung zu. Die Kenntnis über die Abläufe perinataler Programmierungsprozesse ist von großer Bedeutung, um eine primäre und nachhaltige Prävention von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, Schlaganfall und Herzinfarkt im späteren Leben des Kindes gewährleisten zu können. Eine optimale Schwangerenbetreuung und Neugeborenenversorgung durch Frauen- und Kinderärzte sollen dabei eine intrauterine Minderversorgung, mütterlichen oder fetalen Stress und eine perinatale Überversorgung bei nicht optimal eingestelltem Gestationsdiabetes oder neonatalem Aufholwachstum frühzeitig erkennen und verhindern. Eine zukünftig wichtige Säule zur Überwachung von SGA-Feten könnte durch die Identifizierung subtiler Veränderungen der Herzfunktion die Echokardiographie darstellen. Dafür geeignete Parameter müssen noch festgelegt werden. Ein Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Umbauvorgängen am Herzen von spät einsetzender FGR und deren Vergleich

mit einer gesunden Kontrollgruppe. Ziel ist es echokardiographische Parameter zu definieren, mit welchen late-onset SGA-Feten überwacht und unerwünschte fetale Folgen vorhergesagt werden können. Um SGA-Feten jedoch optimal überwachen zu können, ist primär eine genaue Definition und Unterscheidung zwischen SGA und FGR von Nöten.

1.2 Unterscheidung zwischen small-for-gestational-age-Feten (SGA) und intrauteriner Wachstumsrestriktion (FGR)

Ein unzureichendes fetales Wachstum kommt in Westeuropa bei ca. 5-10 % der Schwangerschaften vor und stellt eine Hauptursache für die perinatale Morbidität und Mortalität dar, weswegen eine genaue Definition für die prä- und postnatale Versorgung unerlässlich ist. In der Mehrzahl der SGA-Schwangerschaften wächst der Fetus physiologisch normal, ist jedoch zu klein bezogen auf sein Gestationsalter. Als zu klein für das Gestationsalter (SGA), wird ein Fetus oder Neugeborenes definiert, wenn dessen Schätz- oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt. Diese Kinder sind häufig entsprechend ihrer genetischen Disposition gewachsen. Dabei kann das verminderte Wachstum Ausdruck verschiedener konstitutioneller Faktoren wie das kindliche Geschlecht, das Gewicht und die Körpergröße der Mutter oder die ethnische Zugehörigkeit sein. Demgegenüber steht der Begriff fetale Wachstumsrestriktion (FGR). Bei etwa einem Drittel der SGA-Feten besteht eine Störung im anlagebedingten Wachstumspotenzial und setzt eine pathologische Ursache für die pränatale Wachstumsretardierung voraus. Für eine intrauterine Wachstumsrestriktion gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher maternalen, fetalen und uteroplazentarer Ursachen, welche in Tabelle 1.1 aufgelistet sind (ACOG & the Society for Maternal-FetalMedicin, 2019).

Der weitaus häufigste Grund ist eine Beeinträchtigung der fetalen Versorgung in Form einer chronischen Plazentainsuffizienz (Mifsud & Sebire, 2014). Eine uteroplazentare Dysfunktion führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Bedarf und Zufuhr von nutritiven Elementen und Sauerstoff, wodurch es zu einer nachteiligen hämodynamischen Umverteilung und folglich zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums kommt. Marker für Nährstoff- oder Sauerstoffmangel in bestimmten Schwangerschaftsstadien stellen dabei auffällige maternale oder fetoplazentare Doppleruntersuchungen und ein geringes Geburtsgewicht dar. Es spiegelt die Empfindlichkeit des fetalen Wachstums und dessen hämodynamischen Anpassungsvorgang wider, um seine Entwicklung bei nachteiligen intrauterinen Einflüssen aufrecht zu erhalten (Barker, 1995).

maternale Risikofaktoren	Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft Alkohol-, Nikotin-, Drogenabusus maternales Alter (> 40 Jahre) Z.n. IUFT Z.n. SGA/IUGR niedriger sozioökonomischer Status embryo- oder fetotoxische Medikamente maternales Gewicht (erhöhter/sehr niedriger BMI) Z.n. hypertensiver Erkrankung in vorheriger Schwangerschaft Nulliparität präexistente maternale Erkrankungen mit uteroplazentarer Minderperfusion (z.B. chron. Hypertonie, chron. Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung, Antiphospholipidsyndrom, etc.)
uteroplazentare Ursachen	Abruptio placentae Insertio velamentosa Plazentainfarkte Plazentationsstörungen Plazentatumoren
fetale Ursachen	Chromosomenstörungen syndromale Erkrankungen Stoffwechselerkrankungen Intrauterine Infektionen (Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen) Mehrlingsschwangerschaften

Tabelle 1.1: Ursachen und Risikofaktoren fetaler Wachstumsrestriktion, modifiziert nach ACOG & the Society for Maternal-FetalMedicin (2019)

FGR wird laut AWMF-Leitlinie als ein Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile der für das Gestationsalter gegebenen Normalverteilung und/oder nicht Perzentilen gerechtes Wachstum im Verlauf definiert. Zusätzlich liegen Zeichen einer Plazentainsuffizienz wie ein pathologischer Dopplerbefund der A. umbilicalis und/oder der Aa. uterinae vor. Außerdem können weitere Auffälligkeiten wie ein Oligohydramnion bestehen (Kehl et al., 2017). Es ist wahrscheinlich, dass diese Definition Fälle von Wachstumseinschränkungen übersieht, die nicht unter die zehnte Perzentile fallen, aber sie identifiziert eine Untergruppe von Schwangerschaften mit einem hohen Risiko für einen schlechteren Geburtsausgang. Die Abgrenzung zwischen kleinen, aber normal gewachsenen Babys gegenüber Neugeborenen mit pathologischem Wachstum ist von großer klinischer Bedeutung, denn vor allem in

der Gruppe der FGR-Feten ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen. Die pränatale Identifizierung der SGA-Feten und eine genaue Definition von FGR bleibt dabei eine der Hauptherausforderungen, denn im klinischen Alltag werden bis zu drei Viertel der Babys mit SGA-Risiko vor der Entbindung nicht als solche detektiert, selbst wenn routinemäßiger Ultraschall im dritten Semester durchgeführt wird (Figueras & Gardosi, 2011). Um Strategien zum frühzeitigen Erkennen dieser vulnerablen Gruppe weiter entwickeln zu können, muss das Verständnis der verschiedenen klinischen Formen und ihrer Risikofaktoren verbessert werden.

FGR kann in jedem Schwangerschaftsalter auftreten, entweder als frühe (early-onset) oder späte (late-onset) Form. Eine Klassifikationsmethode zur Definition von früh und spät einsetzender Wachstumsrestriktion bietet ein Cut-off von 32 Wochen zum Zeitpunkt der Diagnose (Savchev et al., 2014; Gordijn et al., 2016). Früh einsetzende FGR betrifft ca. 20-30% aller wachstumsrestringierten Feten, manifestiert sich vor der 32. SSW und geht meist mit einer schweren Plazentainsuffizienz und einer chronischen fetalen Hypoxie einher. Dies spiegelt sich in typischen Dopplerveränderungen wie einer Widerstandserhöhung in der Umbilikalarterie (UA), begleitet von einer fetalen Kreislaufzentralisierung (brain sparing effect) und einer Verschlechterung des venösen Dopplermusters wider (Figueras & Gratacós, 2014). Feten, deren fetale Wachstumsretardierung früh einsetzt, haben ein signifikant schlechteres perinatales (Lees et al., 2013), neurologisches (Torrance et al., 2010) und kardiovaskuläres (Crispi et al., 2010) Outcome. Darüber hinaus besteht eine hohe Assoziation zur Präeklampsie (PE) und perinataler Mortalität (Crovetto et al., 2016; Baschat et al., 2007). Hingegen betrifft late-onset FGR ca. 70-80% und beschreibt eine nach der 32. SSW festgestellte FGR. Der Grad der plazentaren Erkrankung ist milde, was häufig nicht durch den UA-Doppler festgestellt wird. Der umbilikale Widerstand ist meist im Normbereich oder höchstens leicht erhöht, weswegen eine klinische Verschlechterung des Krankheitsbildes schwer zu detektieren ist. Fortgeschrittene Anzeichen einer fetalen Verschlechterung mit Veränderungen des Ductus venosus (DV) konnten praktisch nie beobachtet werden und die Assoziation zu einer eintretenden Präeklampsie ist geringer als bei der early-onset FGR. Trotz einer im Vergleich zur frühen Wachstumsrestriktion vermeintlich harmloseren Natur besteht das Risiko einer akuten Zustandsverschlechterung des Fetus vor der Geburt und es kommt häufiger zu Geburtsproblemen und einem schlechteren Outcome (Figueras & Gratacós, 2014).

Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über die Hauptunterschiede früh und spät einsetzender fetaler Wachstumsrestriktion.

	früh einsetzende FGR	spät einsetzende FGR
Problem	Management: Entbindungszeitpunkt	Identifikation und Diagnosestellung
Plazentabeschaffenheit	schwere Plazentainsuffizienz UA-Doppler pathologisch hohe Assoziation zu PE (70%) schweres Ungleichgewicht angiogener Faktoren	milde Plazentainsuffizienz UA-Doppler normal geringe Assoziation zu PE (15%) mildes Ungleichgewicht angiogener Faktoren
fetale Oxygenierung und Hämodynamik	schwere Hypoxie: systemische kardiovaskuläre Adaptation	milde Hypoxie: zentrale kardiovaskuläre Adaptation
Auswirkungen	hohe Mortalität und Morbidität	geringe Mortalität und Morbidität häufiger Geburtsprobleme und schlechtes Langzeitoutcome

Tabelle 1.2: Hauptunterschiede zwischen früh und spät einsetzender Wachstumsrestriktion, modifiziert nach Figueras & Gratacós (2014)

Jüngere Forschungen konzentrierten sich zunehmend auf SGA-Feten in der späten Schwangerschaft. Viele late-onset SGA-Feten zeigten mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter keine Veränderung im UA-Doppler, weswegen lange Zeit angenommen wurde, dass diese Babys konstitutionell klein und mit einem guten perinatalen Outcome assoziiert sind (Soothill et al., 1999). Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass diese Neugeborenen im Durchschnitt signifikant häufiger Geburtsprobleme (Cruz-Martínez et al., 2011), ein schlechteres perinatales Outcome (Savchev et al., 2012), eine suboptimale neurologische Entwicklung (Eixarch et al., 2008; Figueras et al., 2011) und höhere kardiovaskuläre Risiken (Crispi et al., 2012) aufweisen als dies bei Neugeborenen der Fall ist, deren Gewicht innerhalb des Normalbereichs für das Schwangerschaftsalter (AGA) liegt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass einige SGA-Feten in Wirklichkeit Formen einer spät einsetzenden FGR aufweisen, bei denen sich eine beginnende milde Plazentainsuffizienz jedoch nicht im Umbilikaldoppler widerspiegelt. Denn zu pathologischen Dopplerwerten der A. umbilicalis kommt es erst, wenn mindestens 30% der Plazentakapazität beeinträchtigt ist und dadurch bereits eine ausgeprägte Plazentainsuffizienz vorliegt (Morrow et al., 1989; Mifsud & Sebire, 2014). Somit können einzelne Fälle von spät einsetzender Wachstumsrestriktion nicht erfasst werden, denn bei der

routinemäßigen Ultraschalluntersuchung der Nabelschnurarterien weisen diese in den meisten Fällen ein noch normales Flussmuster auf. Da man sich bei der Identifizierung von späten SGA-Feten auf den UA-Doppler nicht als einziges Kriterium verlassen konnte, erschien es klinisch notwendig, zusätzliche Faktoren für ein schlechtes Geburtsoutcome zu identifizieren, um eine spät einsetzende FGR bei SGA-Feten zu erkennen. Ein wichtiger Parameter ist dabei der zerebrale Blutfluss des Fetus, welcher Informationen über dessen hämodynamischen Status liefert. Unter normalen Bedingungen herrscht in den Hirngefäßen ein hoher Widerstand mit hoher Pulsatilität des jeweiligen Flussgeschwindigkeitsprofils. Bei spät einsetzender Wachstumsretardierung aufgrund einer beginnenden milden Plazentainsuffizienz kommt es zur kompensatorischen Erweiterung der Hirnarterien, um den entstandenen Sauerstoffmangel auszugleichen („brain-sparing“-Effekt). Dopplersonographisch erkennt man die zerebrale Vasodilatation durch eine Verringerung des Pulsatilitätsindex (PI) der A. cerebri media (ACM). Ebenso ist die zerebroplazentare Ratio (CPR), der Quotient aus dem PI der ACM und dem PI der UA, zur frühen Detektion einer auftretenden Hypoxie hilfreich. Dieser Index erfasst Perfusionsveränderungen, welche als hämodynamische Anpassungsreaktion auf suboptimale intrauterine Bedingungen mit bevorzugter Umverteilung des Blutflusses zum Gehirn erfolgen. Der „brain-sparing“-Effekt lässt sich dabei in der Reduktion des PI der MCA und der CPR erkennen und ist ein frühes Zeichen einer fetalen Sauerstoffunterversorgung. Als pathologisch wird ein erniedrigter CPR-Wert < 1 oder ein PI der ACM < 5 . Perzentile angesehen (Kehl et al., 2017).

In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass unter SGA-Feten mit einem normalen UA-Doppler, aber einem auffälligem PI der ACM die Rate an Kaiserschnitten, schlechten Nabelschnur-pH-Werten und der Aufnahme des Neugeborenen auf die Säuglings- oder Intensivstation erhöht ist (Cruz-Martínez et al., 2011; Cruz-Martínez et al., 2015; Eixarch et al., 2008; Jo et al., 2018). Zudem wird eine abnorme CPR mit einem schlechteren Geburtsausgang (Morales-Roselló et al., 2015; Prior et al., 2013; Sabdia et al., 2015; Khalil et al., 2017) und einer schlechteren neurologischen Entwicklung (Eixarch et al., 2008) in Verbindung gebracht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse findet die Doppler-Auswertung dieser Arterien als Standardparameter für die fetale Beurteilung und folglich als Surrogatmarker für eine echte spät einsetzende Wachstumsrestriktion bei SGA-Feten Verwendung. Zudem ist die maternale Gefäßversorgung zu berücksichtigen. Studien zeigten, dass bei late-onset SGA-Feten ein pathologischer PI der Aa. uterinae (UtA) und

vor allem die Kombination aus pathologischem UtA-PI und MCA-PI mit einem negativen perinatalen Outcome verbunden ist (Martinez-Portilla et al., 2020; Severi et al., 2002; Vergani et al., 2002) Um gefährdete Feten besser identifizieren zu können legte ein Expertengremium im Rahmen eines Delphi-Verfahrens folgende konsensbasierte Definition für FGR auf Grund einer Plazentainsuffizienz fest:

Für die früh einsetzende FGR mit Gestationsalter < 32 .SSW wurden nach Ausschluss von Fehlbildungen nachfolgende Parameter festgelegt:

Abdomenumfang (AU) oder Schätzwert (SG) < 3 . Perzentile oder fehlender enddiastolischer Fluss in der Umbilikalarterie oder AU oder SG < 10 . Perzentile kombiniert mit einem erhöhten Pulsatilitätsindex > 95 . Perzentile entweder der A. umbilicalis und/oder der UtA.

Für die späte FGR mit Gestationsalter ≥ 32 .SSW wurden nach Ausschluss von Fehlbildungen folgende Bedingungen festgelegt: SG oder AU < 3 . Perzentile und mindestens 2 von den nachfolgenden Kriterien: SG oder AU < 10 . Perzentile, ebenso wie ein AU- oder SG-Abfall über 2 Quartilen, CPR < 5 . Perzentile oder UA-PI > 95 . Perzentile (Gordijn et al., 2016).

frühe FGR < 32 . SSW	späte FGR ≥ 32 .SSW
AU oder SG < 3 . Perzentile oder fehlender enddiastolischer Fluss in UA oder AU oder SG < 10 . Perzentile kombiniert mit UtA-PI > 95 . Perzentile und/oder UA-PI > 95 . Perzentile	AU oder SG < 3 . Perzentile oder mind. 2 der folgenden Kriterien: AU oder SG < 10 . Perzentile AU oder SG-Perzentilenabfall > 2 Quartilen CPR < 5 . Perzentile oder UA-PI > 95 . Perzentile

Tabelle 1.3: Kriterien von früh und spät einsetzender Wachstumsrestriktion, modifiziert nach Gordijn et al. (2016)

Zusätzlich zu den biometrischen und Dopplerkriterien müssen weitere Faktoren entwickelt werden, um die Risikostratifizierung bei late-onset SGA-Feten zu verbessern. Es ist wahrscheinlich, dass in den kommenden Jahren als diagnostisches Kriterium der FGR mütterliche Blut-Biomarker als Parameter für die Beteiligung der Plazenta mitaufgenommen werden. Dazu zählen unter anderem der lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und der Plazentawachstumsfaktor (PIGF). Jüngste Erkenntnisse zeigten, dass bestimmte (anti-)angiogene Faktoren einen schlechten Geburtsausgang bei FGR-Feten voraussagen. Insbesondere der Spiegel des Plazentawachstumshormons (PIGF) ist bei late-onset SGA-Schwangerschaften niedriger, vor allem wenn sie mit einer spät einsetzenden Präeklampsie assoziiert sind (Lobmaier et al., 2014; Figueras & Gratacós, 2014). Zudem liegt bei late-onset SGA-Feten mit unauffälligem Dopplerbefund das Plazentagewicht nach der Geburt vermehrt unterhalb der 3. Perzentile und es entstehen signifikant häufiger uteroplazentare und vaskuläre Läsionen, insbesondere kleine Infarkte, und Plazentazottenläsionen, die auf fetale thrombotische Ereignisse hindeuten (Mifsud & Sebire, 2014).

Ein weiterer neuartiger Entwicklungszweig bei der Identifizierung von SGA-Feten mit spät einsetzender Wachstumsrestriktion ist die fetale Echokardiographie. Diese wurde ursprünglich für die Diagnose von angeborenen Herzfehlern und Arrhythmien verwendet. Seitdem haben technische Fortschritte eine bemerkenswerte Verbesserung bei der Beurteilung der Herzstruktur und -funktion ermöglicht.

Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei late-onset SGA-Feten kardiale Veränderungen auftreten. So zeigen SGA-Feten signifikante Veränderungen der Herzmorphometrie mit vergrößerten und kugelförmigen Herzformen und subtilen Anzeichen einer funktionellen kardialen Beeinträchtigung in Form einer systolischen und diastolischen Dysfunktion mit verminderter Längsbewegung der AV-Klappenebenen, verlängerter Relaxationszeit und verringerten Myokardspitzengeschwindigkeiten (Pérez-Cruz et al., 2015). Vaskuläre Umbauvorgänge spiegeln sich in einer erhöhten Karotis- und Aorten-Intima-Media-Dicke und einer vergrößerten arteriellen Steifigkeit im Kindesalter wider, sowie in einem leichten Blutdruckanstieg bereits im Alter von 3-6 Jahren kommt (Crispi et al., 2012). Auch Cruz-Lemini et al. (2016) konnte kardiovaskuläre Veränderungen beim Fetus nachweisen und wies als erster durch funktionelle Echokardiographie nach, dass die kardialen Umbauvorgänge sowohl intrauterin als auch im frühen Säuglingsalter bestehen.

Die oben genannten Punkte unterstützten die Hypothese, dass zumindest bei einem Teil der late-onset-SGA-Feten eine fetale kardiovaskuläre Programmierung auftritt. Die fetale Echokardiographie stellt dabei ein wichtiges Hilfsmittel dar, um diejenigen Feten zu erkennen, welche ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Veränderungen haben und mit einem schlechteren perinatalen Outcome assoziiert sind.

Zu Beginn der Studie wurde noch keine prospektive Längsschnittstudie in einer Kohorte von genau definierten late-onset SGA-Feten und einer zufällig ausgewählten Kontrollgruppe durchgeführt, bei denen während der Schwangerschaft und bis zur Geburt regelmäßig feto-maternale Doppleruntersuchungen, sowie fetale echokardiographische Funktionsmessungen durchgeführt wurden. Ziel der vorliegenden Studie ist einerseits ein Vergleich dieser beiden Gruppen und die Vorhersage eines unerwünschten Geburtsergebnisses in der Kohorte der SGA/FGR-Feten unter Verwendung einer Reihe von longitudinaler fetomaternaler Dopplermessungen. Zum anderen soll diese Studie herausfinden, welche pränatalen Marker am besten geeignet sind, kardiovaskuläre Veränderungen bereits intrauterin zu detektieren. Die fetale Echokardiographie ist dabei ein vielversprechender und bisher wenig beleuchteter Ansatz, um eine fetale Programmierung und ihre potenziell lebenslangen Folgen zu erkennen.

Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patientinnen und die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der CURIOSA-Studie, einer prospektiven Längsschnitt-Kohortenstudie, welche von September 2016 bis Dezember 2018 am Universitätskrankenhaus "Klinikum rechts der Isar" der Technischen Universität München stattfand. In die Studie wurden Einlingsschwangerschaften ab der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche mit Verdacht auf SGA und gesunde Kontrollschwangerschaften eingeschlossen. Das Gestationsalter wurde gegebenenfalls anhand der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimester korrigiert. SGA wurde bei Studieneinschluss definiert als Schätzwicht oder Abdomenumfang unterhalb der 10. Perzentile oder ein Abfall des Abdomenumfangs oder des Schätzwichts um mindestens 50% ab dem 2. Trimester-Screening (Gordijn et al., 2016). In der SGA-Gruppe wurde bis zur geplanten Entbindung etwa alle zwei Wochen bis zu zweimal wöchentlich eine Kontrolluntersuchung des Fetus gemacht, einschließlich fetaler Biometrie, feto-maternaler Doppleruntersuchung und der Beurteilung von Fruchtwasser und Plazenta. Zudem wurde mindestens einmal eine fetale Herzfunktionsmessung durchgeführt, in den meisten Fällen sogar bei jeder Vorstellung. Bei allen Schwangeren wurde zudem ein Kardiotokogramm mit dem Huntleigh Sonicaid FetalCare System über 40 Minuten aufgezeichnet und es erfolgte eine zeitgleiche fetale EKG-Überwachung mit dem Monica-AN24™-Überwachungssystem.

Die Aufnahme der Kontrollschwangerschaften in die Studie erfolgte, um Referenzwerte für die fetalen Herzfunktionsmessungen mit 15 Fällen pro vollständiger Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 40. Schwangerschaftswoche zu erstellen.

Einschlusskriterien

Die allgemeinen Einschlusskriterien der Kontrollgruppe lauteten:

1. Alter über 18 Jahre
2. Einlingsschwangerschaft
3. Gestationsalter bei Ultraschalluntersuchung zwischen 32+0 und 41+0 SSW
4. Schätzwert oder Abdomenumfang > 10. Perzentile

Die allgemeinen Einschlusskriterien der SGA-Gruppe lauteten:

1. Alter über 18 Jahre
2. Einlingsschwangerschaft
3. Gestationsalter bei Ultraschalluntersuchung zwischen 32+0 und 41+0 SSW
4. Schätzwert oder Abdomenumfang \leq 10. Perzentile, nach Anpassung an maternale Größe und Gewicht
5. Verringerung des Abdomenumfangs oder des Schätzwerts > 50% seit dem 2. Trimester-Screening

Ausschlusskriterien

Zur Erstellung einer möglichst gesunden Kontrollgruppe wurden nachfolgende Ausschlusskriterien festgelegt:

1. Geburt vor 36+0 SSW
2. chromosomale/genetische oder anatomische Anomalien des Fetus
3. Mehrlingsschwangerschaft
4. schwere systemische Allgemeinerkrankung oder Herz-Kreislauf-Erkrankung der Mutter mit Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten
5. geburtshilfliche Komplikationen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, Gestationsdiabetes)
6. Kontaktverlust (keine Daten zum Geburtsausgang verfügbar)

Zur Eliminierung anderer Einflussfaktoren als die Plazentainsuffizienz auf das perinatale und langfristige Outcome wurden folgende Ausschlusskriterien für die SGA-Gruppe definiert:

1. Geburt vor 36+0 SSW
2. chromosomale/genetische oder anatomische Anomalien des Fetus
3. Mehrlingsschwangerschaft
4. schwere Erkrankung des Fetus/Neugeborenen
5. Kontaktverlust (keine Daten zum Geburtsausgang verfügbar)

Die Eltern wurden vor Teilnahme über die Studienziele aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Krankenhauses genehmigt (Projektnummer 247/14, Datum 24.07.2014). Finanziert wurde die Studie von der Else Kröner Fresenius Stiftung. Nach der Geburt erfolgte die Überprüfung und erneute Klassifikation der Gruppen nach Geburtsgewicht. Dabei wurde die Perzentilenberechnung von Neugeborenen nach Voigt mit zusätzlicher Korrektur der Gewichtsporzente für Einlinge in Abhängigkeit von Körpergewicht und -höhe der Mutter verwendet (Voigt et al., 2014). Wenn sich das Geburtsgewicht weiterhin unterhalb der 10. Perzentile befand, es Anzeichen einer placentaren Dysfunktion gab oder ein Oligohydramnion vorlag, verblieben die Neugeborenen in der SGA-Kohorte. Ansonsten wurden sie von der Studie ausgeschlossen oder wechselten in die Kontrollgruppe. Ausdruck einer Plazentainsuffizienz waren dabei ein pathologischer uteriner, zerebraler oder umbilikaler Doppler. Ein Oligohydramnion bestand, wenn der Fruchtwasserindex $\leq 5\text{cm}$ oder die vertikale Messung des größten Depots $\leq 2\text{cm}$ betrug. Sobald das Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile lag und/oder es Anzeichen einer Plazentainsuffizienz im Sinne von Dopplerpathologien bestanden, wurde diese Untergruppe der FGR-Subgruppe zugeordnet (Gordijn et al., 2016). Wenn bei den Kontrollfeten das Geburtsgewicht $\leq 10.$ Perzentile lag oder eine Plazentainsuffizienz vorlag, wechselten sie zur weiteren Analyse in die SGA-Gruppe.

2.2 Basischarakteristika

Bei Studieneinschluss wurden die mütterlichen Merkmale erfasst. Aufgenommen wurde das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, deren Gewicht und Größe, die ethnische Zugehörigkeit und der sozioökonomische Status. Letzterer wurde gemäß International Standard Classification of education klassifiziert und als hoch angesehen wurde, wenn das Niveau ≥ 6 lag (Schneider, 2013). Zudem wurde der Body-Maß-Index (BMI) = $\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (cm)}^2}$ vor und während der Schwangerschaft berechnet. Ebenso aufgenommen wurden die Parität, der Raucherstatus und die Krankengeschichte, wozu chronische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nieren- oder Autoimmunkrankheit und angeborene oder erworbene Thrombophilien gezählt wurden. Des Weiteren wurden Daten zur Medikamenteneinnahme, künstliche Befruchtung und geburtshilflicher Vorgeschichte wie Totgeburten, FGR oder Präeklampsie in früheren Schwangerschaften erhoben. Ebenso wurden Angaben zu aktuellen Schwangerschaftskomplikationen und zur Schwangerschaftsvorsorge gemacht. Eine Präeklampsie wurde definiert als Gestationsalter über der 20. Schwangerschaftswoche, zudem musste zweimal im Abstand von 4 Stunden die Blutdruckmessung einen Wert von $\geq 140/90$ mmHg ergeben und gleichzeitig 300mg oder mehr Proteine in einer 24-Stunden-Urinprobe nachgewiesen werden (Stepan et al., 2015). Zur ungeplanten operativen Entbindung wurden eine Kaiserschnittentbindung während bereits bestehender Wehentätigkeit sowie die vaginal operative Entbindung gezählt. Zuletzt wurden noch Daten zum Geburtsausgang registriert. Ein schlechtes perinatales Outcome lag dann vor, wenn der arterielle Nabelschnurblut-pH $\leq 7,15$ und/oder der 5-Minuten-Apgar ≤ 7 lag und/oder eine ungeplante operative Entbindung durchgeführt werden musste und/oder eine Aufnahme auf die Neugeborenenstation notwendig war.

2.3 Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung erfolgte gemäß internem SGA/FGR-Managementprotokoll zur Risikostratifizierung, welches sich an die Empfehlungen von Figueras & Gratacós (2014) anlehnte. Eine Geburtseinleitung bei SGA-Feten erfolgte ab 40+0 SSW. Bei FGR-Feten mit niedrigem Schätzwert oder Zeichen einer Plazentainsuffizienz mit Veränderungen im PI der UtA-, UA-, MCA-Doppler oder der CRP wurde eine Geburtseinleitung ab 37+0 SSW mit engmaschiger Überwachung indiziert.

2.4 Fetale Ultraschallbeurteilung

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte im Ruhezustand des Fetus in Rücken- oder Habseitenlage der Mutter. Durchgeführt wurde diese von zwei erfahrenen Untersuchern der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Technischen Universität München (75% durch Prof. Dr. med. Silvia Lobmaier, DEGUM Stufe II, 25% durch PD Dr. med. Oliver Graupner, DEGUM Stufe I). Die fetalen Doppleruntersuchungen wurden mit einem Ultraschallgerät vom Typ Voluson E8 (GE Medical Systems, Solingen, NRW, Deutschland) oder Samsung HS70A (Samsung Electronics GmbH, HME Division, Schwalbach, Deutschland) mit einem konvexförmigen Abdominalschallkopf in einem Frequenzbereich von 1-8MHz ausgeführt. Zunächst erfolgte die Fetometrie. Es wurden der biparietale Durchmesser (BIP), der Kopfumfang (KU), der Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) vermessen, woraufhin eine Gewichtsschätzung nach Hadlock vollzogen und die fetale Entwicklung beurteilt wurde (Hadlock et al., 1985). Zusätzlich wurde die Lage des Feten, der Plazentasitz und die Fruchtwassermenge bestimmt.

Danach fand eine dopplersonographische Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung des Pulsatilitätsindex und des Resistance-Index (RI) in den maternalen Gefäßen (mUtA) und den fetalen Gefäßgebieten (UA, MCA) statt. Die Blutflusskurve der A. umbilicalis wurde an einem frei schwebenden Teil der Nabelschnurarterie erfasst, die der MCA am proximalen Drittel der mittleren Hirnarterie mit einem günstigen Insonationswinkel nahe bei Null. Wenn mindestens drei aufeinanderfolgende Wellen mit gleichförmiger Flussgeschwindigkeit während einer fetalen Ruheperiode eingefangen werden konnten, wurde die Wellenformen mit dem PI quantifiziert. Als pathologisch wurden dabei UA-PI-Werte über der 95. Perzentile angesehen (Arduini & Rizzo, 1990). Der MCA-PI galt als auffällig, wenn er < 5. Perzentile lag. Die CPR berechnete sich wie folgt $CPR = \frac{MCA-PI}{UA-PI}$ und wurde ebenfalls bei einem Wert unterhalb der 5. Perzentile als pathologisch definiert (Baschat & Gembruch, 2003). Die Untersuchung beider Uterusarterien erfolgte transabdominell. Zum Auffinden der A. uterina wurde der Schallkopf in der Leistenbeuge der Patientin platziert und die UtA mittels Farbdoppler-Bildgebung an der Kreuzungsstelle mit der A. iliaca externa dargestellt. Der PI der linken und rechten Arterie wurde gemessen und der mittlere Index berechnet. Der mittlere UtA-PI wurde als auffällig definiert, wenn er > 95. Perzentile lag (Gómez et al., 2008).

2.5 Fetale Echokardiographie

Im Anschluss erfolgte eine umfassende echokardiographische Untersuchung des fetalen Herzens unter Anwendung des 2D-Modus, des konventionellen und Gewebedopplers mit einem Sektorschallkopf (PA3-8B) im Frequenzbereich von 3-8 MHz nach ISUOG-Richtlinien (International Society of Ultrasound in Obstetrics and et al., 2013). Die Messungen der fetalen Echokardiographie wurden als Clips und Bilder aufgenommen und abgespeichert. Innerhalb von 4 Wochen erfolgte die verblindete offline Analyse der fetalen kardialen Funktion. Verwendet wurde ein Ultraschallgerät vom Typ Samsung HS70A und während der Echokardiographie wurde kontinuierlich ein Dummy-EKG aufgezeichnet.

Herzmorphometrie

Im apikalen 4-Kammerblick wurde anhand eines 2D-Bildes am Ende der Diastole bei maximaler ventrikulärer Distension der basale Durchmesser der linken und rechten Herzkammer und die Länge von Basis zu Apex gemessen.

Der Sphärizitätsindex wurde als $SI = \frac{\text{Basis-zu-Apex-Länge (mm)}}{\text{Basaldurchmesser (mm)}}$ berechnet. Zudem wurden der enddiastolische Durchmesser der linken und rechten Ventrikelwand und die Septumdicke im B-Bild erfasst. Die Berechnung der relativen Wanddicke wurde für die linke und rechte Ventrikelwand mit der Formel

$$\text{relative Wanddicke} = \frac{2 \times \text{Wanddicke (mm)}}{\text{ventrikulärer Innendurchmesser am Ende der Diastole (mm)}}$$

erfasst (Lang et al., 2015).



Abbildung 2.1: Vermessung der Ventrikel

M-Mode

Die longitudinale Kontraktionsfähigkeit bzw. Verkürzung des ventrikulären Myokards während der Systole wurde mittels MAPSE und TAPSE beschrieben. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) bezeichnet die systolische Verlagerung des Trikuspidalklappenrings in Richtung Herzspitze und dient zur Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion. Analog kann für den linken Ventrikel MAPSE (mitral annular plane systolic excursion) verwendet werden. Hierzu wurde in der apikalen 4-Kammer-Ansicht mit dem M-Mode die Bewegung des anterioren Mitral- bzw. lateralen Trikuspidalklappenanulus vom Ende der Diastole bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole gemessen. Eine Einschränkung in der longitudinalen Verkürzung liefert einen Hinweis auf eine systolische Ventrikelfunktionsstörung.

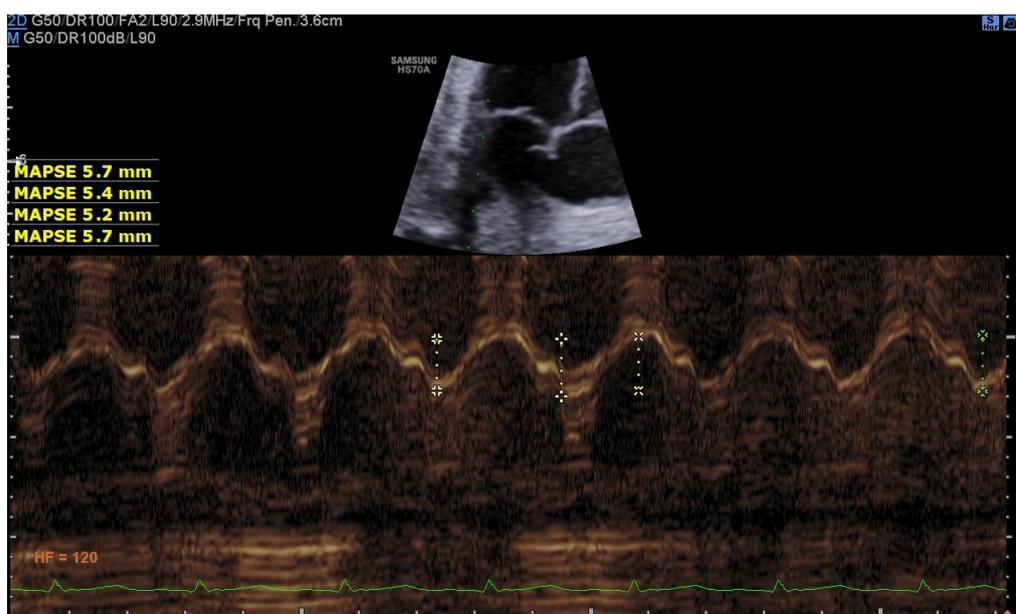


Abbildung 2.2: Bestimmung MAPSE im M-Mode

Dopplermessungen

Zur Bewertung der systolischen Herzfunktion lieferte der aortale und pulmonale Ausflusstrakt wertvolle Informationen. Dazu wurde unmittelbar über den Semilunarklappen das von beiden Ventrikeln ausgestoßene Volumen und dessen systolischen Maximalgeschwindigkeiten mittels CW-Doppler ermittelt. Das Schlagvolumen wurde aus dem Produkt der Klappenöffnungsflächen der Aorta und A. pulmonalis und deren Flussgeschwindigkeiten (Zeit-Geschwindigkeits-Integral VTI) abgeschätzt. Zeitgleich wurde die Herzfrequenz über der Aorten- und Pulmonalklappe gemessen. Dies ermöglichte eine Schätzung des rechten, linken und gemeinsamen Herzzeitvolumens.

Zudem wurde die globale Herzfunktion anhand des Myocardial Performance Index (Tei-Index) bewertet. Der MPI kombiniert die systolischen und diastolischen Zeitintervalle, bestehend aus isovolumetrischer Kontraktionszeit, Ejektionszeit (ET) und isovolumetrischer Relaxationszeit und ist gegeben durch $MPI = \frac{ICT+IRT}{ET}$. Die ICT umfasst die Zeit vom AV-Klappenschluss bis zur Öffnung der Semilunarklappen. Die IRT beginnt mit dem Schließen der Semilunarklappen und dauert bis zum Öffnen der AV-Klappen. Aus technischen Gründen wurde sich auf die Darstellung des linken MPI beschränkt, da eine Messung der verschiedenen Zeitintervalle im selben Herzzyklus möglich war. Die Segel der Aorten- und Mitralklappe wurden im 4-Kammer-Blick des Herzens auf eine Ebene projiziert, wodurch die Wellenformen beider Klappen auswertbar wurde. Innerhalb des Index spiegelt der ICT sowie die ET die systolische und der IRT die diastolische Herzfunktion wider. Je größer der MPI ist, desto schlechter ist die ventrikuläre Funktion. Ebenso verlängert sich die IRT bei einer Relaxationsstörung.

Überdies wurde die diastolische Funktion anhand der Maximalgeschwindigkeiten der frühen passiven (E-Welle) und späten aktiven (A-Welle) diastolischen Füllung bewertet. Um die Strömungsgeschwindigkeitsmuster durch die Mitralklappen- und Trikuspidalklappenregion aufzuzeichnen, wurde im 4-Kammer-Blick das Sample Volume leicht distal des Klappenrings zwischen den Segelspitzen platziert und mit dem PW-Doppler das charakteristische wellenförmige Einstromprofil aufgezeichnet. Danach wurde der E/A-Quotient berechnet. Bei einer Relaxationsstörung verändert sich das charakteristische Einstromprofil der E-Welle und nimmt ab, während die Geschwindigkeit der A-Welle kompensatorisch zunimmt, wodurch insgesamt das E/A-Verhältnis kleiner wird.

Gewebedopplermessung

Mit Hilfe des Gewebedopplers (TDI) wurde außerdem die Myokardbewegung der Mitral- und Trikuspidalklappe beurteilt. Es wurden die systolische (S'-Welle) und früh- (E'-Welle) sowie spätdiastolischen (A'-Welle) Myokardbewegungsgeschwindigkeiten des Mitral- bzw. Trikuspidalklappenrings erfasst. Dafür platzierte man die Messzelle des PW-Dopplers im apikalen Vierkammerblick am lateralen Mitral- bzw. Trikuspidalklappenannulus und erhielt eine typische Kurve der Myokardbewegungsgeschwindigkeiten. Anhand des E/E'-Verhältnisses wurde der ventrikuläre enddiastolische Druck abgeschätzt. Bei einer diastolischen Dysfunktion nimmt die E'-Geschwindigkeit ab und der E/E'-Quotient wird größer. Ebenso wurde der E'/A'-Quotienten berechnet.

Aorta abdominalis

Zur Beurteilung der Arterienwand erfolgte die Vermessung der Aorta abdominalis im B-Bild. Es wurde die Intima-Media-Dicke (IMT) bestimmt, welche Informationen über den Zustand der Arterienwand lieferte. Die Intima-Media-Dicke ist ein Maß für die zwei inneren Schichten der Arterienwand, der Tunica Intima und Tunica Media. Eine erhöhte IMT ist ein früher Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion. Gemessen wurde die Intima-Media-Dicke im infrarenalen Segment zwischen Nierenarterien und Beckenverzweigung vom Rand des Adventitia-Bindegewebes zum Gefäßlumen. Zudem wurde im M-Mode der Durchmesser des Gefäßes in der Systole und Diastole und mit Hilfe der Deformationsanalyse die dazugehörige prozentuale Veränderung des Aortendurchmessers, $\text{aortic strain} = \frac{\text{endsystolischer Durchmesser} - \text{enddiastolischer Durchmesser}}{\text{enddiastolischer Durchmesser}}$, bestimmt.

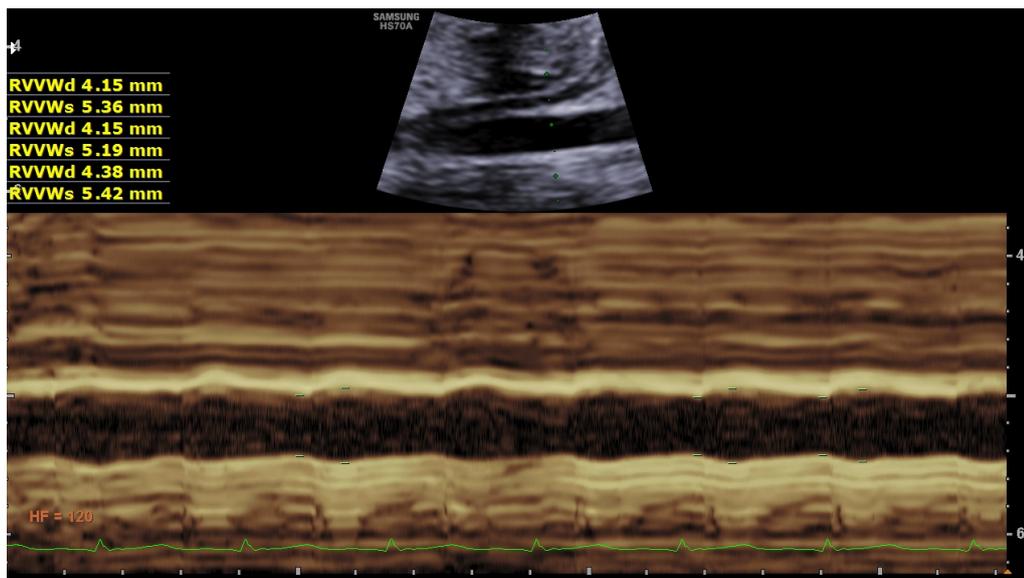


Abbildung 2.3: Bestimmung des Gefäßdurchmessers im M-Mode

2.6 Statistische Analyse

Zur Interpretation der quantitativen Daten erfolgte die jeweilige Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung, die qualitativen Daten wurden nach absoluter und relativer Häufigkeit analysiert. Die Überprüfung der Ausgangsdaten auf Normalverteilung wurden mittels Shapiro-Wilk-Test vorgenommen. Als parametrisches Testverfahren zur Unterschiedsprüfung der Gruppen wurden zur Auswertung der quantitativen Daten bei Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Zur Unterschiedsprüfung für nicht normalverteilte Werte und qualitative Daten wurde als nonparametrisches Verfahren der Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test angewandt. Der t-Test unabhängiger Stichproben wurde zum Vergleich zwischen den Gruppen angewandt. Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurde auf eine einfaktorielle ANOVA-Testung zurückgegriffen.

Die echokardiographischen Parameter wurden anhand linearer Regressionsanalyse untersucht, adjustiert an das Schätzwert und/oder das Gestationsalter zum Untersuchungszeitpunkt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt. Die erhaltenen Dopplermesswerte wurden gemäß den normativen Referenzen in Standardabweichungen vom erwarteten Mittelwert (z-Score) transformiert. Hierbei wurden folgende Normwerte für die Dopplersonographie verwendet: UA-PI-Werte $> 95.$ Perzentile (Arduini & Rizzo, 1990), CPR $< 5.$ Perzentile (Baschat & Gembruch, 2003) und UtA-PI $> 95.$ Perzentile (Gómez et al., 2008) wurden als pathologisch angesehen. Um die Vorhersageleistung potenzieller prognostischer Variablen für ein unerwünschtes perinatales Outcome zu bewerten, wurden Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen erstellt. Die Bereiche unter der ROC-Kurve wurden mit entsprechenden 95% -Konfidenzintervallen dargestellt und ROC-Kurven verschiedener Variablen wurden nach der DeLong-Methode verglichen (DeLong et al., 1988). ROC-Analysen wurden in der gesamten Gruppe und für relevante Untergruppen (Kontrolle, SGA, FGR) durchgeführt.

Streudiagramme verschiedener Parameter der Herzfunktionsmessung wurden mit dem Programm Python 3.9 erstellt. Die Datenanalyse wurde unter Verwendung von IBM SPSS Statistics 28. für Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Auswertung

3.1 Merkmale der Studienkohorte

Insgesamt haben sich 3230 unkomplizierte Einlingsschwangerschaften in der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar innerhalb des Studienzeitraums angemeldet, wovon 327 Schwangere in die Studie aufgenommen werden konnten. Bei 205 Frauen wurde vorgeburtlich ein SGA-Fetus festgestellt. Von diesen erfüllten 177 Patientinnen die Einschlusskriterien und waren bereit an der Studie teilzunehmen. Zusätzlich wurden 152 Kontroll-Feten rekrutiert. Nach der Geburt fand bei 34 Neugeborenen ein Gruppenwechsel statt und 37 Patientinnen mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. 23 ursprüngliche SGA-Feten zeigten postnatal ein Geburtsgewicht über der 10. Perzentile und hatten keine Anzeichen einer Plazentainsuffizienz, weswegen ein Wechsel in die Kontrollgruppe stattfand. Bei 11 Neugeborenen aus dem Vergleichsarm lag das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, woraufhin eine Aufnahme in die SGA-Kohorte erfolgte. Nach Prüfen der Ausschlusskriterien mussten 23 SGA- und 11 Kontrollfeten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: 12 Patientinnen zogen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück, 4 Mütter nahmen die Nachsorgeuntersuchung nicht wahr, bei 10 Kontrollpatientinnen bestand eine Vorerkrankung (5x Gestationsdiabetes, 1x Epilepsie, 1x Depression, 2x Autoimmunerkrankung, 1x arterielle Hypertonie), 7 Frauen erlitten eine Frühgeburt, 3 Neugeborene waren schwer erkrankt (Wolcott-Rallison-Syndrom, Herzfehler, Amnioninfektionssyndrom) und ein Fetus kam tot zur Welt. Somit konnten 149 SGA- mit 143 Kontroll-Schwangerschaften verglichen werden. Ein genauer Studienablaufplan ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

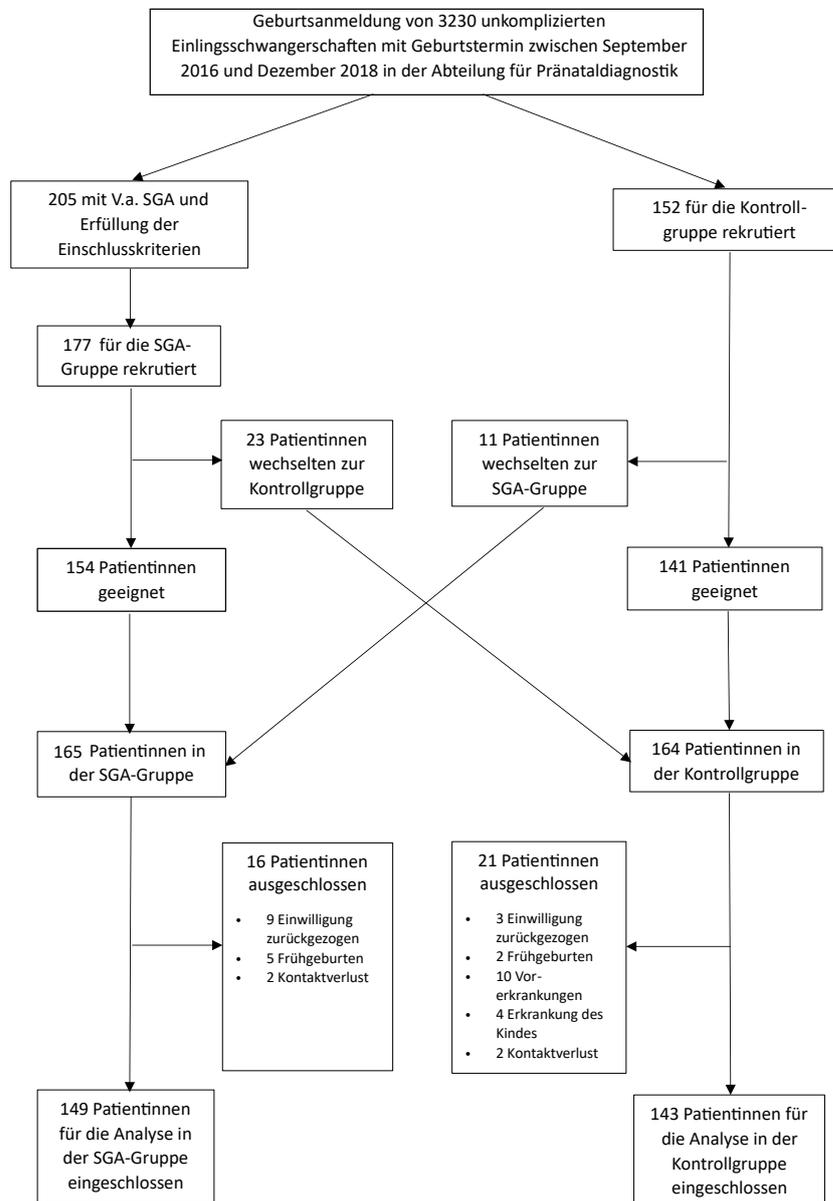


Abbildung 3.1: Studienflussdiagramm der rekrutierten SGA- und AGA-Feten, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)

Innerhalb der SGA-Gruppe erfolgte eine weitere Unterguppeneinteilung. Bei 100 Feten (67%) konnte eine Wachstumsrestriktion festgestellt werden, weswegen diese der FGR-Untergruppe zugeordnet wurden. Fetale Wachstumsrestriktion wurde als Gewicht < 3 . Perzentile oder pathologische fetale oder maternale Dopplersonographie definiert. Die restlichen 49 Feten verblieben in der SGA-Untergruppe 3.-10. Perzentile. Während des gesamten Studienzeitraums wurden 809 Doppleruntersuchungen durchgeführt, wovon 609 auf die SGA-Feten entfielen. Im zeitlichen Verlauf betrachtet fanden bei den SGA-Feten im Durchschnitt 2,9 (SD 1,6) Untersuchungen statt (Spannbreite zwischen 1-8 Doppleruntersuchungen).

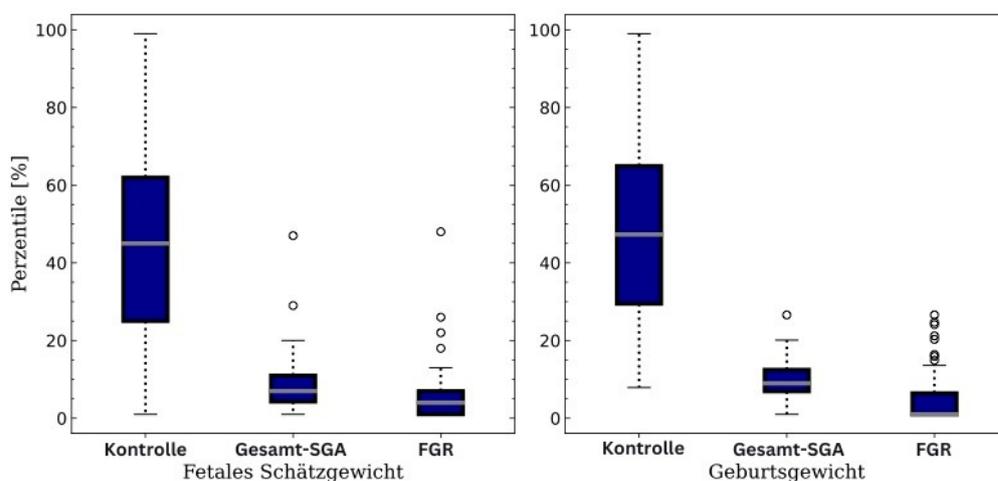


Abbildung 3.2: Fetales Schätz- und Geburtsgewicht

Abbildung 3.2 gibt einen Überblick über das fetale Schätzwicht bei Studienaufnahme und das eigentliche Geburtsgewicht innerhalb der drei Unterguppen. Es ist zu erkennen, dass das fetale Schätzwicht für die Kontroll- und SGA-Gruppe recht gut mit deren Geburtsgewicht übereinstimmte, das Geburtsgewicht der FGR-Feten hingegen bei Entbindung niedriger lag.

3.2 Mütterliche Basischarakteristika

Die grundlegenden maternalen Basischarakteristika sind in Tabelle 3.1 und 3.2 dargestellt.

	Kontrolle n = 143	Gesamt-SGA n = 149	p
sozioökonomische Daten			
mütterliches Alter (Jahre)	32,2 ($\pm 4,3$)	32,1 ($\pm 4,5$)	0,779
Gestationsalter bei Studieneinschluss (SSW)	36,2 ($\pm 2,5$)	36,6 ($\pm 1,8$)	0,243
Kaukasier	136 (95)	128 (86)	0,008*
hoher Bildungsabschluss	105 (73)	76 (51)	<0,001*
Schwangerschaftsmerkmale			
Nulliparität	96 (67)	106 (71)	0,458
BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²)	22,0 ($\pm 2,7$)	22,5 ($\pm 3,3$)	0,246
SIH/PE	0 (0)	12 (8)	0,001*
Gestationsdiabetes	0 (0)	8 (5)	0,021*
ART	9 (6)	10 (7)	0,885
Systolischer Blutdruck	114 (± 14) ¹	117 (± 14) ¹	0,189
Diastolischer Blutdruck	73 (± 10) ¹	75 (± 11) ¹	0,066
frühere Schwangerschaften			
SGA	0 (0)	11 (7)	<0,001*
Frühgeburt < 37 SSW	1 (1)	2 (1)	0,586
Kaiserschnitt	8 (6)	13 (9)	0,301
IUFT	2 (1)	1 (1)	0,538
Vorerkrankungen			
Autoimmunerkrankung	5 (4)	14 (9)	0,041*
psychische Erkrankung	1 (1)	3 (2)	0,334
gynäkologische Vorerkrankung	3 (2)	9 (6)	0,090
Blutgerinnungsstörung	6 (4)	7 (5)	0,835
Epilepsie	0 (0)	1 (1)	0,326
Medikamenteneinnahme			
Progesteroneinnahme	0 (0)	5 (3)	0,027*
Kortikosteroideinnahme	0 (0)	6 (4)	0,015*
Aspirin	6 (4)	15 (10)	0,052
Antidepressiva	0 (0)	3 (2)	0,088
Antihypertensiva	0 (0)	2 (1)	0,164
Immunsuppressiva	0 (0)	3 (2)	0,088
Genussmittel			
Raucherin	4 (3)	13 (9)	0,038*
Alkoholkonsum	0 (0)	0 (0)	

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), ¹fehlende Daten, *p < 0,05

Tabelle 3.1: Mütterliche Basischarakteristika

	Kontrolle n=143	SGA 3.-10.Pz. n=49	FGR n=100	p ¹
sozioökonomische Daten				
mütterliches Alter (Jahre)	32,2 (±4,3)	31,5 (±3,9)	32,4 (±4,7)	0,452
Gestationsalter bei Studieneinschluss (SSW)	36,2 (±2,5)	35,8 (±2,2)	35,7 (±1,8)	0,126
Kaukasier	136 (95)	42 (86)	86 (86)	0,028*
hoher Bildungsabschluss	105 (73)	28 (57)	48 (48)	<0,001*
Schwangerschaftsmerkmale				
Nulliparität	96 (67)	33 (67)	73 (73)	0,594
BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²)	22,0 (±2,7)	22,1 (±2,8)	22,6 (±3,5)	0,349
SIH/PE	0 (0)	2 (4)	10 (10)	<0,001*
Gestationsdiabetes	0 (0)	2 (4)	6 (6)	0,057
ART	9 (6)	4 (8)	6 (6)	0,872
Systolischer Blutdruck	114 (±14) ²	114 (±11) ²	118 (±15) ²	0,115
Diastolischer Blutdruck	73 (±10) ²	74 (±10) ²	76 (±12) ²	0,124
frühere Schwangerschaften				
SGA	0 (0)	3 (6)	8 (8)	0,004*
Frühgeburt < 37 SSW	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0,586
Kaiserschnitt	8 (6)	5 (10)	8 (8)	0,519
IUFT	2 (1)	0 (0)	1 (1)	0,704
Vorerkrankungen				
Autoimmunerkrankung	5 (4)	6 (12)	8 (8)	0,076
psychische Erkrankung	1 (1)	1 (2)	2 (2)	0,627
gynäkologische Vorerkrankung	3 (2)	1 (2)	8 (8)	0,054
Blutgerinnungsstörung	6 (4)	5 (10)	2 (2)	0,073
Epilepsie	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0,382
Medikamenteneinnahme				
Progesteroneinnahme	0 (0)	3 (6)	2 (2)	0,017*
Kortikosteroideinnahme	0 (0)	2 (4)	4 (4)	0,053
Aspirin	6 (4)	6 (12)	9 (9)	0,117
Antidepressiva	0 (0)	1 (2)	2 (2)	0,233
Antihypertensiva	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0,145
Immunsuppressiva	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0,054
Genussmittel				
Raucherin	4 (3)	2 (4)	11 (11)	0,023*
Alkoholkonsum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%)

¹Vergleich von Kontroll-, SGA 3.-10.Pz.- und FGR-Gruppe, ²fehlende Daten, *p < 0,05

Tabelle 3.2: Mütterliche Basischarakteristika Subgruppenanalyse

Im Durchschnitt waren die Frauen bei Studienaufnahme in der 36. SSW und das Durchschnittsalter der Frauen in allen Gruppen betrug 32 Jahre (Spannbreite: 19-41 Jahre). Aus dem Kontrollkollektiv waren signifikant mehr Frauen kaukasischer Herkunft und hatten einen signifikant höheren Bildungsstand. Zudem waren 71% der Teilnehmerinnen mit SGA-Feten und 67% der Frauen aus der Vergleichsgruppe Erstgebärende. Mütter mit SGA-Feten brachten in früheren Schwangerschaften signifikant häufiger Säuglinge mit niedrigerem Geburtsgewicht zur Welt.

Zwischen den Gruppen gab es keine Divergenz in der Vorgeschichte zu Frühgeburten, der Kaiserschnitttrate oder früheren Todgeburten. Zudem gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des BMI der Probandinnen vor Gravidität, der durchgeführten Fertilitätsbehandlungen, deren Einnahme von Aspirin während der Schwangerschaft oder deren Blutdruck zum Zeitpunkt der Untersuchung bei Studieneinschluss. Darüber hinaus konnten statistische Unterschiede in den Vorerkrankungen, der Medikamenteneinnahme und dem Rauchverhalten der Frauen festgestellt werden. Im SGA-Kollektiv litten die Frauen öfter an Autoimmunerkrankungen und nahmen Progesteron oder Kortikosteroide während der Schwangerschaft ein. Überdies rauchten diese häufiger als Schwangere in der Vergleichsgruppe. Ebenso entwickelten sie öfter eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie oder Gestationsdiabetes. Jedoch stellten die genannten Vorerkrankungen auch ein Ausschlusskriterium in der Kontrollgruppe dar.

3.3 Ultraschallcharakteristika

Die Merkmale der fetalen Ultraschalluntersuchung der Studienkohorten sind in Tabelle 3.3 und 3.4 dargestellt.

Ultraschallcharakteristika	Kontrolle n = 143	Gesamt-SGA n = 149	p
Fetales Schätzwicht (g)	2787 (± 558)	2319 (± 359)	< 0,001*
Fetales Schätzwicht (Perzentile)	43 (± 24)	7 (± 7)	< 0,001*
Fruchtwasserindex (AFI)	12,8 ($\pm 3,1$) ¹	11,1 ($\pm 3,6$) ¹	< 0,001*
Oligohydramnion	1 (1) ¹	6 (4) ¹	0,063

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), ¹fehlende Daten, * p < 0,05

Tabelle 3.3: fetale Ultraschallcharakteristika

Ultraschallcharakteristika	Kontrolle n = 143	SGA 3.-10.Pz. n = 49	FGR n = 100	p ¹
Fetales Schätzwicht (g)	2787 (± 558)	2392 (± 372)	2280 (± 348)	< 0,001*
Fetales Schätzwicht (Perzentile)	43 (± 23)	9 (± 8)	6 (± 7)	< 0,001*
Fruchtwasserindex (AFI)	12,8 ($\pm 3,1$) ²	11,1 ($\pm 2,7$) ²	11,2 ($\pm 4,0$) ²	< 0,001*
Oligohydramnion	1 (1)	4 (8)	2 (2)	0,012*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%)

¹Vergleich von Kontroll-, SGA 3.-10.Pz.- und FGR-Gruppe, ²fehlende Daten, * p < 0,05

Tabelle 3.4: fetale Ultraschallcharakteristika Subgruppenanalyse

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es im Schätzwicht und dem Fruchtwasserindex. Im Schnitt wurde das Gewicht der SGA-Feten auf 2319g (± 359 g) geschätzt, das der FGR-Feten lag nochmal deutlich niedriger bei 2280g (± 348 g). Das Gewicht der Vergleichs-Feten lag bei 2787g (± 558 g). Die Fruchtwassermenge stellte sich in der SGA-Gruppe signifikant geringer dar und es kam häufiger zu einem Oligohydramnion, vor allem in der Subgruppe SGA 3.-10. Perzentile.

In Tabelle 3.5 und 3.6 sind die Dopplerwerte der letzten Messung vor Entbindung der Kontroll-, Gesamt-SGA und SGA-Subgruppen dargestellt.

Dopplerwerte	Kontrolle n=143	Gesamt-SGA n=149	p
UA PI z-score	-0,29 ($\pm 0,45$) ¹	-0,07 ($\pm 0,65$) ¹	0,001*
MCA PI z-score	-0,11 ($\pm 0,84$) ¹	-0,76 ($\pm 1,00$) ¹	< 0,001*
CPR z-score	0,05 ($\pm 1,04$) ¹	-0,78 ($\pm 1,11$) ¹	< 0,001*
mUtA PI z-score	-0,20 ($\pm 0,95$) ¹	0,28 ($\pm 1,52$) ¹	0,003*
UA PI pathologisch	0 (0) ¹	3 (2) ¹	0,089
MCA PI pathologisch	5 (4) ¹	26 (21) ¹	< 0,001*
CPR pathologisch	4 (3) ¹	27 (19) ¹	< 0,001*
mUtA PI pathologisch	2 (2) ¹	22 (15) ¹	0,002*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), ¹fehlende Daten, * p < 0,05

Tabelle 3.5: Dopplerwerte letzte Messung vor Entbindung

Dopplerwerte	Kontrolle n=143	SGA 3.-10.Pz. n=49	FGR n=100	p ¹
UA PI z-score	-0,29 ($\pm 0,45$) ²	-0,22 ($\pm 0,47$) ²	-0,01 ($\pm 0,71$)	0,001*
MCA PI z-score	-0,11 ($\pm 0,84$) ²	-0,39 ($\pm 0,79$) ²	-0,93 ($\pm 1,04$)	< 0,001*
CPR z-score	0,05 ($\pm 1,04$) ²	-0,33 ($\pm 0,81$) ²	-0,99 ($\pm 1,16$) ²	< 0,001*
mUtA PI z-score	-0,20 ($\pm 0,95$) ²	0,23 ($\pm 0,95$) ²	-0,51 ($\pm 1,67$)	< 0,001*
UA PI pathologisch	0 (0) ²	0 (0) ²	3 (3)	0,057
MCA PI pathologisch	5 (4) ²	1 (2) ²	25 (25)	< 0,001*
CPR pathologisch	4 (3) ²	0 (0) ²	27 (27) ²	< 0,001*
mUtA PI pathologisch	2 (2) ²	0 (0) ²	22 (22) ²	< 0,001*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%)

¹Vergleich von Kontroll-, SGA 3.-10.Pz.- und FGR-Gruppe, ²fehlende Daten, * p < 0,05

Tabelle 3.6: Dopplerwerte letzte Messung vor Entbindung Subgruppenanalyse

Innerhalb des SGA-Kollektivs waren Unterschiede in den fetoplazentaren, fetalen und maternalen Dopplermessungen zu verzeichnen. In der letzten Ultraschallmessung vor Entbindung lagen die CPR und die Mittelwerte des PI der A. cerebri media in der SGA-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die FGR-Gruppe verzeichnete deutlich niedrigere Werte als die SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile. Die Durchschnittswerte des PI der A. umbilicalis und der A. uterinae lagen hingegen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Werte der FGR-Feten war auch hier deutlich höher als in der SGA-Subgruppe 3.-10. Perzentile. Zudem erreichten die genannten Dopplerwerte in der Gruppe der SGA-Feten, vor allem der FGR-Feten signifikant häufiger pathologische Werte als im Vergleichskollektiv.

Arteria umbilicalis

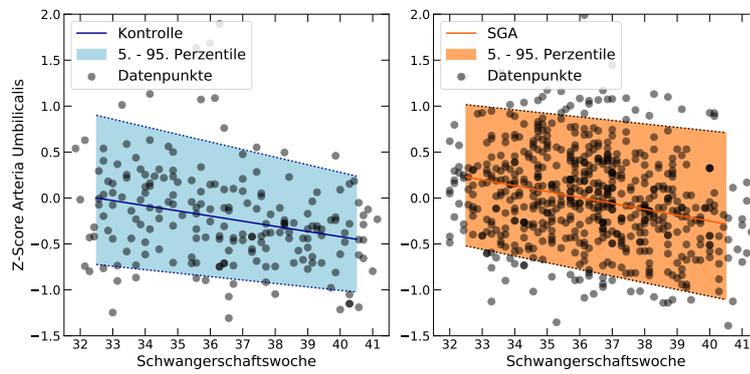
Die Durchschnittswerte des PI der A. umbilicalis waren in der SGA-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Wie physiologischerweise zu erwarten, bestand in beiden Gruppen eine abnehmende Tendenz des UA-PI über den Schwangerschaftsverlauf hinweg (Abbildung 3.3a). Bei genauer Betrachtung der longitudinalen Kontrolluntersuchungen der SGA-Feten zeigte sich jedoch, dass der z-Score des UA-PI gegen Ende der Schwangerschaft einen leichten Anstieg verzeichnete (Abbildung 3.4a). Bei 2% der SGA-Feten ergaben sich pathologische Dopplerwerte in der Nabelschnurarterie. In der Kontrollgruppe stellte sich die A. umbilicalis nicht auffällig dar.

Arteria cerebri media und zerebroplazentare Ratio

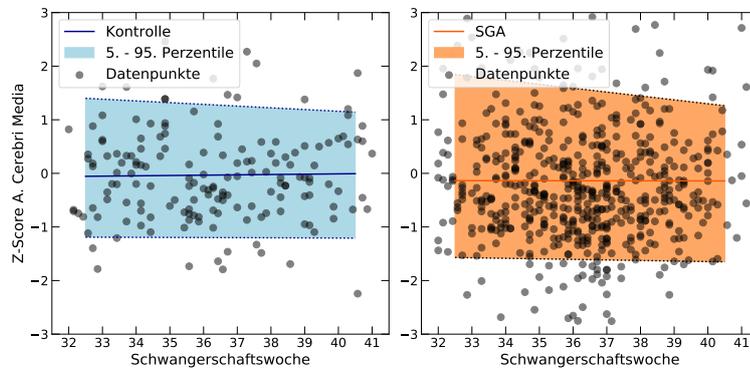
Die Mittelwerte des PI der A. cerebri media und die CPR lagen in der SGA-Gruppe signifikant niedriger als im Vergleichskollektiv, in der FGR-Gruppe waren die Werte sogar noch niedriger. In der SGA-Kohorte ergaben sich signifikant häufiger pathologische Werte in der MCA (21% vs. 4%) und CPR (19 vs. 3%). Im untersuchten Schwangerschaftsverlauf nahmen die z-Scores des MCA-PI und der CPR leicht zu (Abbildung 3.3b und 3.3c). In den regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen von Studieneinschluss bis zur Geburt konnte im Verlauf eine progressive Abnahme des z-Scores des MCA-PI und der CPR verzeichnet werden (Abbildung 3.4b und 3.4c). Der CPR-z-Score erreichte bei der letzten Messung fast - 2 z-Scores.

Arteriae uterinae

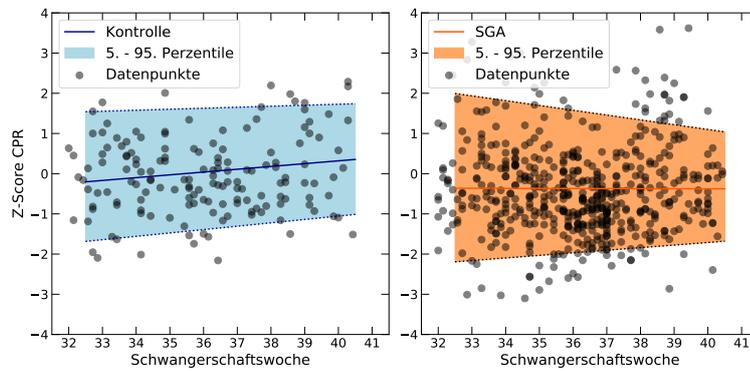
Die Mittelwerte des PI der Aa. uterinae waren in der SGA-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Zwischen 32+0 SSW und 41+0 SSW sank der uterine Widerstand (Abbildung 3.3d) und bei 15% der SGA-Feten lagen pathologische Werte vor. Bei Betrachtung der UtA z-Scores der Kontrolluntersuchungen im Schwangerschaftsverlauf stellte man hingegen initial einen leichten Anstieg fest (Abbildung 3.4d).



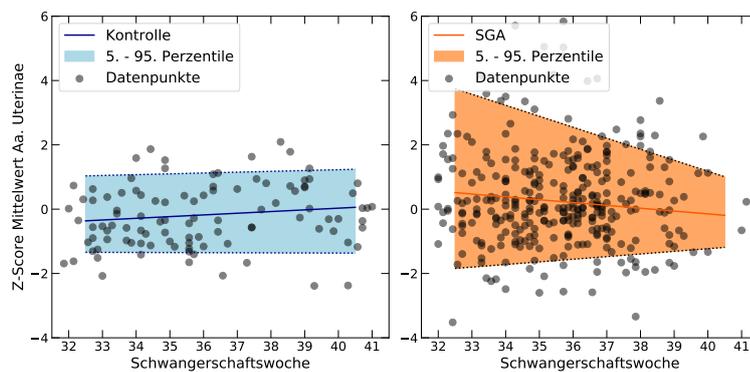
(a) *UA – PI*



(b) *MCA – PI*



(c) *CPR*



(d) *mUtA – PI*

Abbildung 3.3: Veränderungen von UA PI-, MCA-PI, CPR- und mUtA-PI z-Score im Schwangerschaftsverlauf

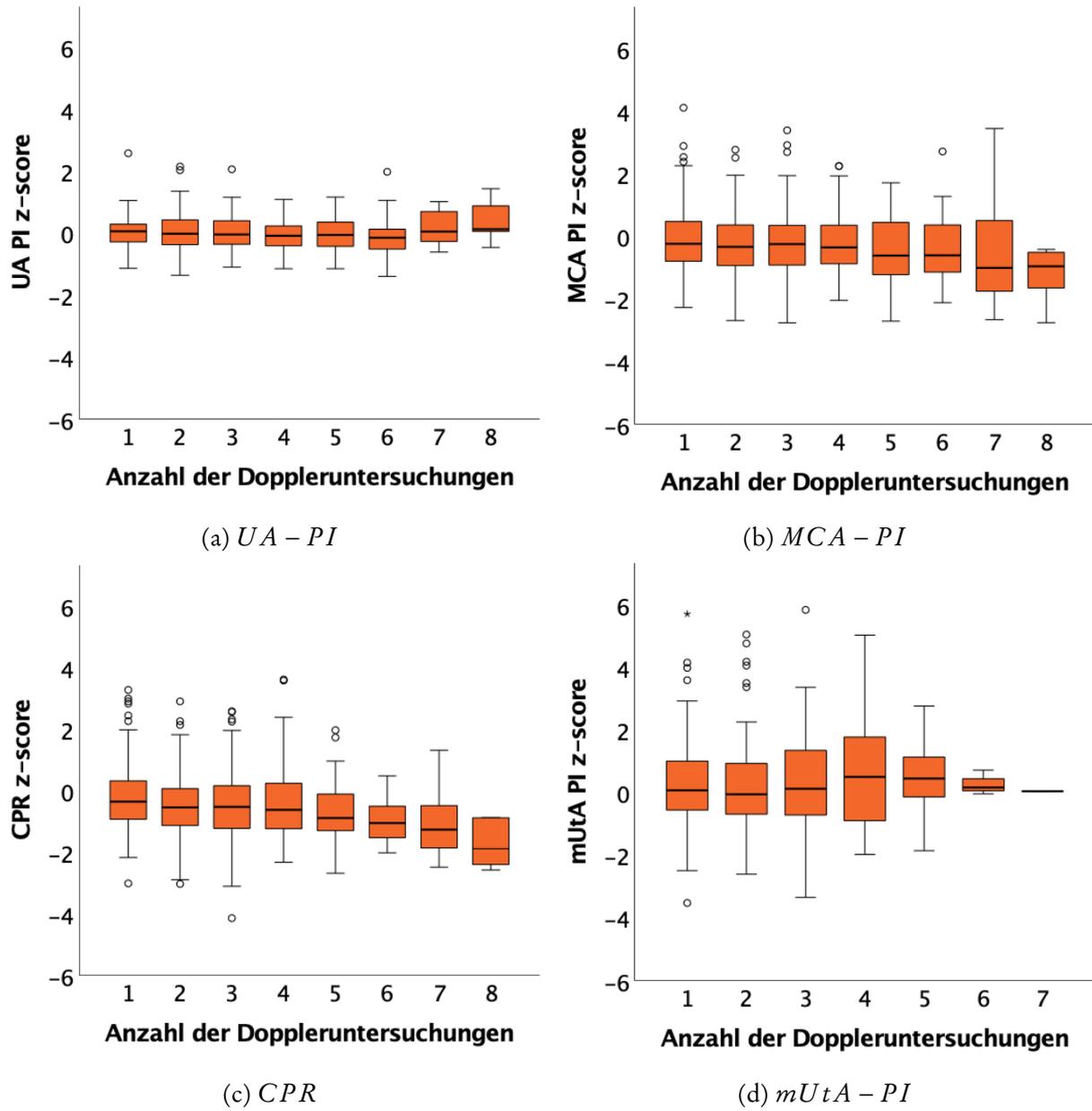


Abbildung 3.4: Longitudinale Veränderung von UA-PI, MCA-PI, CPR- und mUtA-PI z-Score in den Kontrolluntersuchungen der SGA-Gruppe während der Schwangerschaft, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)

3.4 Perinatale Charakteristika

Die Daten zum Geburtsausgang der Mütter und ihrer Feten sind in Tabelle 3.7, 3.8, 3.9 und 3.10 dargestellt.

Mütterliche Charakteristika

Charakteristika	Kontrolle n= 143	Gesamt-SGA n= 149	p
Gestationswoche bei Geburt (in SSW)	39,9 ($\pm 1,2$)	38,7 ($\pm 1,3$)	<0,001*
operativer Entbindungsmodus ¹	41 (29)	42 (28)	0,927
primäre Sectio	12 (8)	23 (15)	0,064
sekundäre Sectio	16 (11)	13 (9)	0,482
Notsectio	0 (0)	2 (1)	0,164
Gesamtsectiorate	28 (20)	38 (26)	0,226
Vaginal operative Entbindung	13 (9)	4 (3)	0,019*
Geburtseinleitung	44 (31)	91 (61)	<0,001*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), ¹vaginal operative Entbindung oder Kaiserschnitt, * p < 0,05

Tabelle 3.7: Mütterliche Charakteristika

Charakteristika	Kontrolle n= 143	SGA 3.-10.Pz. n= 49	FGR n= 100	p ¹
Gestationswoche bei Geburt (in SSW)	39,9 ($\pm 1,2$)	39,2 ($\pm 1,1$)	38,5 ($\pm 1,3$)	<0,001*
operativer Entbindungsmodus ²	41 (29)	13 (27)	29 (29)	0,948
primäre Sectio	12 (8)	8 (16)	15 (15)	0,175
sekundäre Sectio	16 (11)	3 (6)	10 (10)	0,592
Notsectio	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0,145
Gesamtsectiorate	28 (20)	11 (26)	27 (22)	0,396
Vaginal operative Entbindung	13 (9)	2 (4)	2 (2)	0,057
Geburtseinleitung	44 (31)	23 (47)	68 (68)	<0,001*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), ¹Vergleich von Kontroll- und Gesamt-SGA-Gruppe, ²vaginal operative Entbindung oder Kaiserschnitt, * p < 0,05

Tabelle 3.8: Mütterliche Charakteristika Subgruppenanalyse

In der FGR-Gruppe wurde die Geburt signifikant häufiger medikamentös eingeleitet und fand im Durchschnitt auch früher statt als in der Kontroll- und SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile. Die SGA-Feten hatten insgesamt eine höhere Sectiorate (26% vs. 20%). Bei Betrachtung der Untergruppen fällt auf, dass es am häufigsten in der SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile zu einem Kaiserschnitt kam. Die Sectiorate in der FGR-Gruppe war ähnlich zur Kontrollgruppe (22% vs. 20%). Es zeigte sich keine Signifikanz in den Entbindungsmodi der einzelnen Kohorten. Einzige Ausnahme stellte die Häufigkeit operativ vaginaler Entbindungen dar, welche im Kontrollkollektiv vermehrt vorkamen (9% vs. 3%). In der FGR-Gruppe wurde zweimal ein Notkaiserschnitt auf Grund einer unzureichenden fetalen Versorgung durchgeführt.

neonatale Charakteristika

	Kontrolle n = 143	Gesamt-SGA n = 149	p
Geburtsdaten			
Geschlecht (weiblich)	79 (55)	88 (59)	0,510
Geburtsgewicht (g)	3488 (\pm 369)	2630 (\pm 360)	<0,001*
Geburtsgewicht (Perzentile)	48 (\pm 23)	6 (\pm 6)	<0,001*
postnatale Adaptation			
5 min Apgar	9,5 (\pm 1,0)	9,5 (\pm 1,0)	0,860
5 min Apgar \leq 7	4 (3)	6 (4)	0,564
schlechtes Outcome ²	58 (41)	67 (45)	0,447
Blutgasanalyse			
Nabelarterien pH	7,28 (\pm 0,09) ¹	7,28 (\pm 0,10) ¹	0,760
Nabelarterien pH \leq 7,15	15 (11) ¹	15 (10) ¹	0,952
Nabelschnur pO ₂	23,3 (\pm 9,4) ¹	21,8 (\pm 8,3) ¹	0,162
Nabelschnur pCO ₂	46,1 (\pm 11,2) ¹	47,6 (\pm 11,2) ¹	0,302
Nabelschnur Base-Excess	-5,6 (\pm 4,0) ¹	-5,6 (\pm 3,7) ¹	0,998
Nabelschnur-Glucose	87 (\pm 25) ¹	82 (\pm 21) ¹	0,158
Nabelschnur-Laktat	4,2 (\pm 1,7) ¹	4,2 (\pm 1,9) ¹	0,998
postnataler Verlauf			
Aufnahme auf Neugeborenenstation	9 (6)	27 (19)	0,001*
Neugeboreneninfektion	3 (2)	1 (1)	0,294
Hypoglykämie	0 (0)	8 (5)	0,005*
RDS	2 (1)	5 (3)	0,274
Temperaturregulationsstörung	1(1)	8 (5)	0,021*
Oxygenierungsstörung	2 (2)	2 (2)	0,970

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), * p < 0.05

¹fehlende Daten, ²schlechter Geburtsausgang: Nabelarterien pH \leq 7.15 und/oder 5 min Apgar \leq 7 und/oder operativer Entbindungsmodus und/oder Aufnahme auf Neugeborenenstation

Tabelle 3.9: Neonatale Charakteristika

	Kontrolle n = 143	SGA 3.-10.Pz. n = 49	FGR n = 100	p ¹
Geburtsdaten				
Geschlecht (weiblich)	79 (55)	33 (67)	55 (55)	0,289
Geburtsgewicht (g)	3488 (±369)	2838 (±213)	2528 (±374)	< 0,001*
Geburtsgewicht (Perzentile)	48 (±23)	9 (±5)	4 (±6)	< 0,001*
postnatale Adaptation				
5 min Apgar	9,5 (±1,0)	9,5 (±1,4)	9,5 (±0,8)	0,983
5 min Apgar ≤ 7	4 (3)	2 (4)	4 (4)	0,846
schlechtes Outcome ²	58 (41)	19 (39)	48 (48)	0,423
Blutgasanalyse				
Nabelarterien pH	7,28 (±0,09) ³	7,29 (±0,09) ³	7,27 (±0,10) ³	0,614
Nabelarterien pH ≤ 7,15	15 (11) ³	3 (6) ³	12 (12) ³	0,536
Nabelschnur pO ₂	23,3 (±9,4) ³	20,9 (±7,5) ³	22,2 (±8,6) ³	0,279
Nabelschnur pCO ₂	46,1 (±11,2) ³	45,8 (±10,0) ³	48,3 (±11,7) ³	0,299
Nabelschnur Base-Excess	-5,6 (±4,0) ³	-5,6 (±3,8) ³	-5,6 (±3,8) ³	0,999
Nabelschnur-Glucose	87 (±25) ³	84 (±26) ³	81 (±19) ³	0,304
Nabelschnur-Laktat	4,2 (±1,7) ³	4,0 (±1,6) ³	4,2 (±2,0) ³	0,866
postnataler Verlauf				
Aufnahme auf Neugeborenenstation	9 (6)	27 (19)	27 (28)	0,001*
Neugeboreneninfektion	3 (2)	0 (0)	1 (1)	0,511
Hypoglykämie	0 (0)	1 (2)	7 (7)	0,004*
RDS	2 (1)	0 (0)	5 (5)	0,095
Temperaturregulationsstörung	1 (1)	1 (2)	7 (7)	0,018*
Oxygenierungsstörung	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0,620

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%),* p < 0.05

¹Vergleich von Kontroll- und Gesamt-SGA-Gruppe, ²schlechter Geburtsausgang: Nabelarterien pH ≤ 7.15 und/oder 5 min Apgar ≤ 7 und/oder operativer Entbindungsmodus und/oder Aufnahme auf Neugeborenenstation, ³fehlende Daten

Tabelle 3.10: Neonatale Charakteristika Subgruppenanalyse

Wie zu erwarten gab es statistische Unterschiede beim Geburtsgewicht der Neugeborenen. Im Schnitt wogen die SGA-Feten 2630g (± 360 g) bzw. FGR-Feten 2528g (± 374 g), die Neugeborenen aus der Vergleichsgruppe erreichten ein Gewicht von 3488g (± 369 g). Die SGA-Feten hatten statistisch gesehen kein schlechteres Geburtsoutcome. Der nach der Geburt gemessene Nabelschnurarterien-pH und der APGAR-Wert nach 5 Minuten war in beiden Kohorten ident (NS-pH 7,28 und APGAR 9,5) und in beiden Gruppen lag bei ca. 10% der Neugeborenen der pH-Wert der Nabelschnurarterie unter 7,15. Auch in der Untergruppenanalyse gab es keine nennenswerten Unterschiede im pH-Wert der Nabelschnurarterie, dem Base-Excess, der Glucose oder im Laktat. Die Gesamtrate perinataler Infektionen und zusätzlichem Sauerstoffbedarf zwischen den Gruppen unterschied sich nicht. Jedoch mussten SGA-Feten, vor allem FGR-Feten signifikant häufiger wegen Temperaturregulationsstörungen und Hypoglykämien auf der Neugeborenenstation überwacht werden.

3.5 Vorhersage des Geburtsausgangs anhand der letzten und der schlechtesten Dopplermessung

In beiden Gruppen zusammen gab es bei insgesamt 125 Feten einen schlechten Geburtsausgang definiert als Nabelschnurarterien-pH < 7,15 und/oder APGAR nach 5 min \leq 7 und/oder Durchführen eines operativen Entbindungsmodus und/oder Aufnahme des Neugeborenen auf die Intensiv-/Säuglingsstation. Davon gehörten 41% der Kontroll- und 45% der SGA-Gruppe an. Im Durchschnitt fand die Geburt in beiden Gruppen mit 39,5 SSW statt.

Im Vergleich wurden in der Gruppe mit ungünstigem perinatalen Outcome bei der letzten Ultraschalluntersuchung höhere UA- und mUtA-PI-Werte und niedrigere MCA-PI- und CPR-Werte als in der Gruppe mit gutem Geburtsausgang gemessen (vgl. Tabelle 3.11).

	gutes Outcome n = 167 (57%)	schlechtes Outcome¹ n = 125 (43%)	p
SSW bei Entbindung	39,5 (\pm 1,2)	39,0 (\pm 1,5)	0,003*
UA PI z-score	-0,24 (\pm 0,52)	-0,10 (\pm 0,63)	0,045*
MCA PI z-score	-0,40 (\pm 0,95)	-0,54 (\pm 1,01)	0,279
CPR PI z-score	-0,28 (\pm 1,11)	-0,58 (\pm 1,19)	0,035*
mUtA PI z-score	-0,01 (\pm 1,21)	0,24 (\pm 1,52)	0,158
pathologischer Doppler	29 (17)	36 (29)	0,020*

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%),* p < 0.05

¹schlechter Geburtsausgang: Nabelarterien pH \leq 7.15 und/oder 5 min Apgar \leq 7 und/oder operativer Entbindungsmodus und/oder Aufnahme auf Neugeborenenstation

Tabelle 3.11: Auftreten eines schlechten Geburtsoutcome innerhalb beider Gruppen anhand der zuletzt durchgeführten Dopplermessung

Zudem zeigte sich, dass ein schlechter Geburtsausgang mit einem signifikant höheren Anteil an pathologischen Dopplerwerten vor Entbindung einhergeht (29% vs. 17%). Bei Betrachtung der gesamten Gruppe war eine pathologische CPR mit einem signifikant schlechterem Geburtsausgang assoziiert. Im Kontrollkollektiv verwies ein auffälliger MCA-PI, in der SGA-Kohorte eine pathologische CPR auf einen schlechten Geburtsausgang hin. In der Analyse der FGR-Feten konnte kein signifikanter Unterschied im perinatalen Outcome in den untersuchten Dopplerwerten festgestellt werden (vgl. Tabelle 3.12).

	gutes Outcome	schlechtes Outcome ¹	p
Gesamt	n = 167	n = 125	
UA PI pathologisch	1 (1) ²	2 (2) ²	0,396
MCA PI pathologisch	16 (10) ²	15 (13) ²	0,506
CPR pathologisch	11 (7) ²	20 (18) ²	0,005*
mUtA PI pathologisch	11 (7) ²	13 (13) ²	0,408
Kontrolle	n = 85	n = 58	
UA PI pathologisch	0 (0) ²	0 (0) ²	-
MCA PI pathologisch	1 (1) ²	4 (9) ²	0,044*
CPR pathologisch	1 (1) ²	3 (7) ²	0,106
mUtA PI pathologisch	0 (0) ²	2 (5) ²	0,107
Gesamt-SGA	n = 82	n = 67	
UA PI pathologisch	1 (1) ²	2 (3) ²	0,437
MCA PI pathologisch	15 (18) ²	11 (17) ²	0,641
CPR pathologisch	10 (12) ²	17 (26) ²	0,036*
mUtA PI pathologisch	11 (13) ²	11 (18) ²	0,542
FGR-Subgruppe	n = 52	n = 48	
UA PI pathologisch	1 (2) ²	2 (4) ²	0,432
MCA PI pathologisch	15 (29) ²	10 (21) ²	0,355
CPR pathologisch	10 (19) ²	17 (35) ²	0,078
mUtA PI pathologisch	11(21) ²	11 (24) ²	0,744

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), * p < 0.05

¹schlechter Geburtsausgang: Nabelarterien pH \leq 7.15 und/oder 5 min Apgar \leq 7 und/oder operativer Entbindungsmodus und/oder Aufnahme auf Neugeborenenstation, ²fehlende Daten

Tabelle 3.12: Vergleich der letzten Dopplerwerte und des Geburtsausgangs innerhalb der verschiedenen Untergruppen

Bei Verwendung der letzten und der schlechtesten Dopplermessung wies die Fläche unter den ROC-Kurven in allen Gruppen nur eine geringe bis moderate Trennschärfe auf (AUC 0,51-0,63). Die beste Vorhersagekraft in der letzten Doppleruntersuchung erreicht der CPR PI z-score in der SGA-Gruppe mit einem Wert von 0,61. Unter Anwendung der schlechtesten Dopplermessung erzielt der mUtA PI z-score und CPR PI z-score in der FGR-Gruppe eine AUC von 0,63. Im Allgemeinen war die Fläche unter den ROC-Kurven bei Gebrauch der schlechtesten Dopplermessung bei SGA- und FGR-Feten im Vergleich zur letzten Messung vor Entbindung etwas besser (vgl. Tabelle 3.13).

		letzte Dopplermessung	schlechteste Dopplermessung ¹	p
Gesamt n = 292	UA-PI z-Score	0,55 (0,48-0,63)	0,55 (0,48-0,62)	0,914
	MCA-PI z-Score	0,53 (0,45-0,60)	0,52 (0,44-0,60)	0,891
	CPR-PI z-Score	0,57 (0,49-0,65)	0,57 (0,50-0,65)	0,995
	mUtA-PI z-Score	0,55 (0,47-0,63)	0,56 (0,48-0,64)	0,819
Kontrolle n = 143	UA-PI z-Score	0,53 (0,43-0,63)	0,51 (0,41-0,62)	0,832
	MCA-PI z-Score	0,58 (0,47-0,69)	0,61 (0,50-0,72)	0,684
	CPR-PI z-Score	0,51 (0,40-0,63)	0,53 (0,42-0,64)	0,806
	mUtA-PI z-Score	0,52 (0,39-0,65)	0,52 (0,39-0,65)	0,995
Gesamt-SGA n = 149	UA-PI z-Score	0,58 (0,48-0,68)	0,59 (0,49-0,69)	0,864
	MCA-PI z-Score	0,57 (0,47-0,66)	0,60 (0,50-0,70)	0,678
	CPR-PI z-Score	0,61 (0,51-0,71)	0,62 (0,53-0,72)	0,869
	mUtA-PI z-Score	0,59 (0,49-0,69)	0,62 (0,52-0,72)	0,668
FGR- Subgruppe n = 100	UA-PI z-Score	0,59 (0,47-0,71)	0,61 (0,50-0,73)	0,792
	MCA-PI z-Score	0,51 (0,40-0,63)	0,60 (0,49-0,71)	0,301
	CPR-PI z-Score	0,58 (0,46-0,70)	0,63 (0,52-0,74)	0,571
	mUtA-PI z-Score	0,55 (0,47-0,63)	0,63 (0,52-0,75)	0,255

¹ schlechteste Dopplermessung im Längsverlauf: niedrigster Wert von MCA-PI- und CPR- und höchster Wert von UA-PI- und mUtA-PI-z-Score, *p > 0.05

Tabelle 3.13: ROC-Analyse zur Vorhersage eines schlechten Geburtsausgangs unter Verwendung der letzten und schlechtesten Dopplermessung, modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)

3.6 Fetale Echokardiographie

Herzmorphometrie

Bei late-onset SGA-Feten lassen sich Anzeichen kardiovaskulärer Veränderungen in der Herzmorphometrie erkennen. Die Mittelwerte der Längs- und Querdurchmesser beider Ventrikel waren in der SGA-Gruppe adjustiert nach Gestationsalter signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Zudem zeigte der linke Ventrikel der SGA-Kohorte eine signifikant dickere relative Ventrikelwanddicke. Überdies ist bei SGA-Feten der rechte Sphärizitätsindex geringer ($1,4 \pm 0,3$ vs. $1,5 \pm 0,3$, $p=0,263$), der linke größer ($1,8 \pm 0,3$ vs. $1,7 \pm 0,2$, $p=0,565$), allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Entwicklung von einzelnen Parametern der Herzmorphometrie während der Schwangerschaft sind in Abbildung 3.5 dargestellt.

Bei genauer Betrachtung beider Subgruppen ergaben sich angepasst ans Gestationsalter weiterhin signifikante Unterschiede im Längs- und Querdurchmesser beider Ventrikel. In der FGR-Gruppe zudem in den relativen Dicken der Ventrikelwände. Adjustiert ans Schätzwicht ließen sich in beiden Subgruppen nur noch in der relativen Dicke der linken Ventrikelwand Unterschiede feststellen (vgl. Tabelle 3.6 - Vergleich Kontrollgruppe und SGA-Gesamtgruppe).

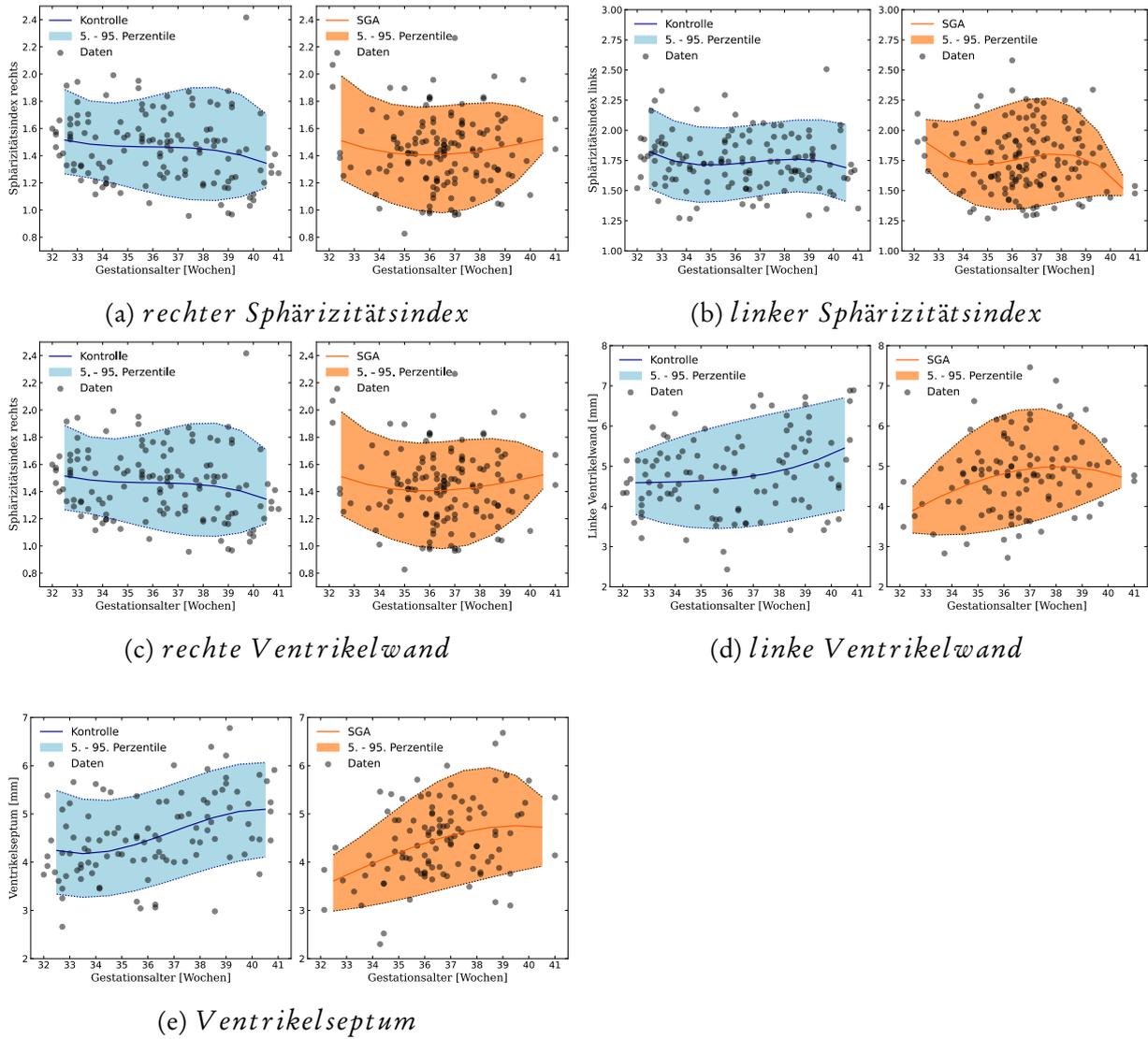


Abbildung 3.5: Entwicklung der Herzmorphometrie im Schwangerschaftsverlauf

M-Mode Messungen

Die longitudinale Myokardkontraktionsfähigkeit bewertet durch die maximale systolische Exkursion der Anulusebene der AV-Klappen mittels M-Mode-Messung war bei SGA- und FGR-Feten signifikant verringert, jedoch nicht mehr nach Adjustierung an das Schätzwicht. Der durchschnittliche Wert von MAPSE lag bei den SGA-Feten bei $5,1 \pm 0,9$ mm (vs. $5,5 \pm 0,9$ mm, $p=0,001$), von TAPSE bei $7,2 \pm 1,0$ mm (vs. $7,8 \pm 1,1$ mm, $p<0,001$). Mit zunehmendem Gestationsalter stiegen MAPSE und TAPSE an (vgl. Abbildung 3.6).

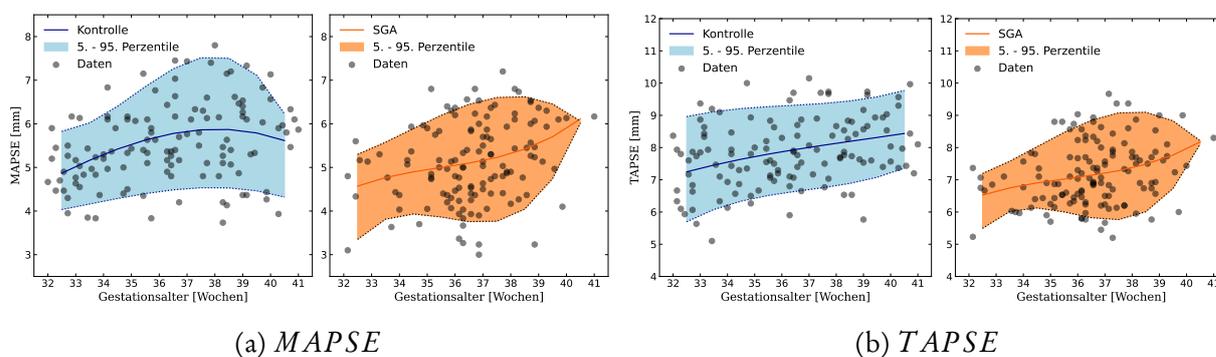


Abbildung 3.6: Veränderungen von MAPSE und TAPSE im Schwangerschaftsverlauf

Dopplermessungen der fetalen Herzfunktion

Die durchschnittliche Herzfrequenz war in beiden Gruppen mit 138 bpm. vs. 137 bpm. ähnlich. Das Schlagvolumen beider Ventrikel war in der SGA-Kohorte geringer, im linken signifikant nach Anpassung an das Gestationsalter ($p=0,041$). Über die Schwangerschaft hinweg nahm das Schlagvolumen zu. Das linksventrikuläre Herzzeitvolumen der SGA-Feten lag mit $288,0 \pm 98,1$ ml/min signifikant geringer ($p=0,034$) als in der Kontrollgruppe mit $318,8 \pm 103,8$ ml/min. Das Gesamtherzzeitvolumen der SGA-Kohorte war ebenfalls etwas niedriger, unterschied sich jedoch nicht signifikant vom Kontrollkollektiv (460 ml/min vs. 482 ml/min). Bei Adjustierung an das Schätzwertgewicht ließen sich weder in der Kontroll-, noch in der SGA- oder FGR-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede erkennen. Wie in Abbildung 3.7c zu sehen, stieg gegen Ende der Schwangerschaft das Gesamtherzzeitvolumen der SGA-Feten steil an. In beiden Gruppen zeigte sich eine Rechtsherzdominanz und das Herzzeitvolumen stellte sich mit einem Verhältnis Rechts- zu Linksherzzeitvolumen von etwa 2:1 dar.

Der linksventrikuläre MPI war bei SGA-Feten signifikant höher als in der Kontrollgruppe, auch nach Anpassung an das Schätzwertgewicht. Zudem ergab sich ein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen isovolumetrischen Relaxationszeit, welche sich in der SGA-Kohorte verlängert darstellte und in der Ejektionszeit, welche im Kontrollkollektiv höher lag. Die durchschnittliche isovolumetrische Kontraktionszeit war in beiden Gruppen etwa gleich lang. In der Subgruppenanalyse zeigte sich nur in der FGR-Gruppe in der isovolumetrischen Relaxationszeit und in der Ejektionszeit, sowohl angepasst an das Schätzwertgewicht als auch an das Gestationsalter, ein signifikanter Unterschied. In Abbildung 3.7d ist die Entwicklung des MPI in beiden Gruppen während der Schwangerschaft dargestellt.

Anders als im extrauterinen Leben ist beim Fetus die E-Welle kleiner als die A-Welle. Die Flussgeschwindigkeiten nehmen mit fortschreitender Schwangerschaft zu und zeigen an der Trikuspidalklappe im Vergleich zur Mitralklappe höhere Werte (Tulzer et al., 1994). In unserem Datensatz waren die Änderungen der E- und A-Wellen der AV-Klappen ab der 32. SSW gering. Es ergab sich ein leichter Trend zur Zunahme der E-Welle gemessen über der Trikuspidalklappe, sowohl bei den Kontroll- als auch bei den SGA-Feten. Kaum eine Veränderung wiesen die A-Wellen beider AV-Klappen, sowie die E-Welle der Mitralklappe auf. Die Mittelwerte der Geschwindigkeiten der E- und A-Wellen waren in beiden Gruppen beinahe ident. Signifikant niedriger stellte sich die A-Welle der FGR-Feten dar, auch noch nach

Anpassung an das Schätzwicht.

Das E/A-Verhältnis beider AV-Klappen war ähnlich, was auf eine äquivalente diastolische Funktion beider Ventrikel hindeutet. Die Kontrollfeten zeigten im Schwangerschaftsverlauf eine Zunahme des E/A-Verhältnisses der Trikuspidalklappe, während der Quotient in der SGA-Gruppe fallend war (Abbildung 3.7a). Hingegen stellte sich der E/A-Quotient der Mitralklappe in beiden Gruppen tendenziell abnehmend dar (Abbildung 3.7b). Im Vergleich beider Gruppen war das linksventrikuläre E/A-Verhältnis in der SGA-Gruppe signifikant erhöht ($0,76 \pm 0,10$ vs. $0,77 \pm 0,18$, $p < 0,001$), jedoch nicht mehr nach Anpassung an das Schätzwicht. In der SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile und der FGR-Kohorte lag der E/A-Quotient der Mitralklappe sowohl angepasst an das Gestationsalter als auch an das Schätzwicht signifikant höher. Der rechtsventrikuläre E/A-Quotient der SGA-Subgruppe indessen nur bei Adjustierung an das Schätzwicht.

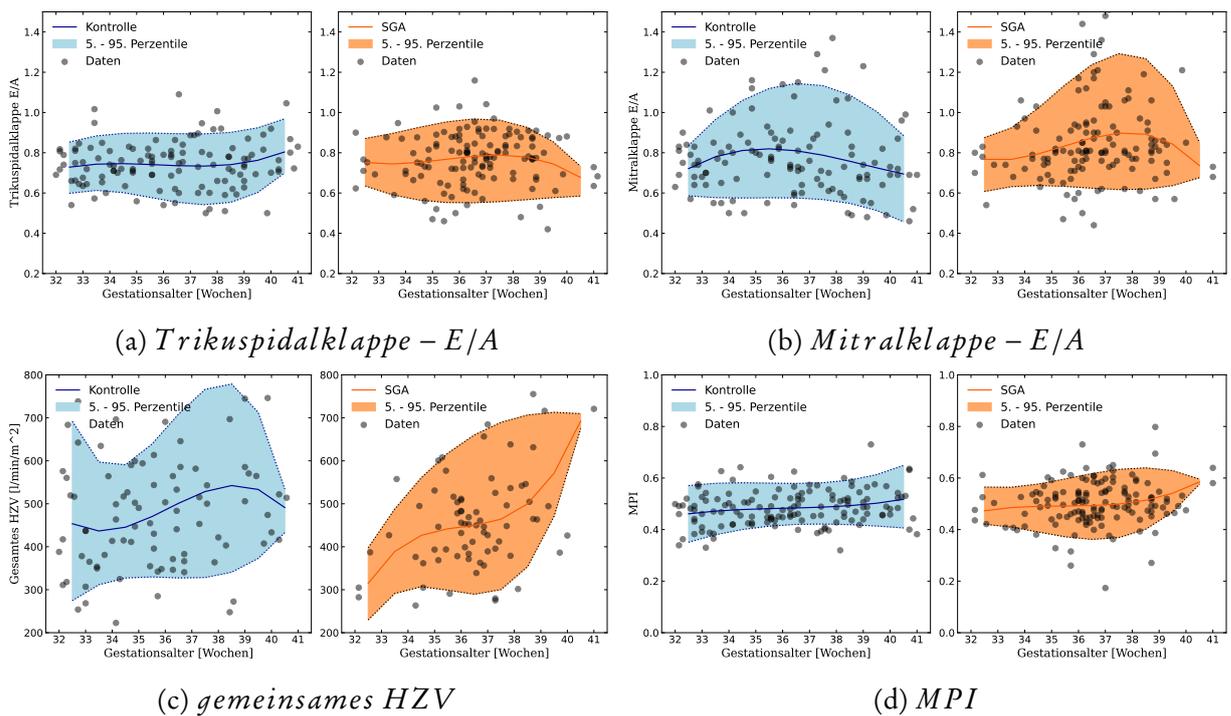


Abbildung 3.7: Veränderungen einzelner konventioneller Doppleruntersuchungen im Schwangerschaftsverlauf

Gewebedopplermessungen

Bei der Beurteilung der Herzfunktion mittels Gewebedoppler ergaben sich keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen hinsichtlich der E'- und s'-Welle an den AV-Klappen. Jedoch sind die Myokardgeschwindigkeiten in der SGA- und IUGR-Gruppe geringer. Ebenso unterschied sich der E/E'-Quotient nicht signifikant voneinander. Signifikant niedrigere Werte der A'-Welle waren in der SGA-Kohorte zu verzeichnen, sowohl angepasst ans Gestationsalter als auch ans Schätzwicht. Bei IUGR-Feten nur nach Anpassung an das Gestationsalter. Zudem erbrachte der E'/A'-Quotienten der Trikuspidalklappe adjustiert ans Schätzwicht und Gestationsalter ein signifikant höheres Ergebnis in der SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile. Die Veränderungen der Myokardgeschwindigkeiten und die E/E'-Verhältnisse an beiden AV-Klappen im Schwangerschaftsverlauf sind in Abbildung 3.8 dargestellt.

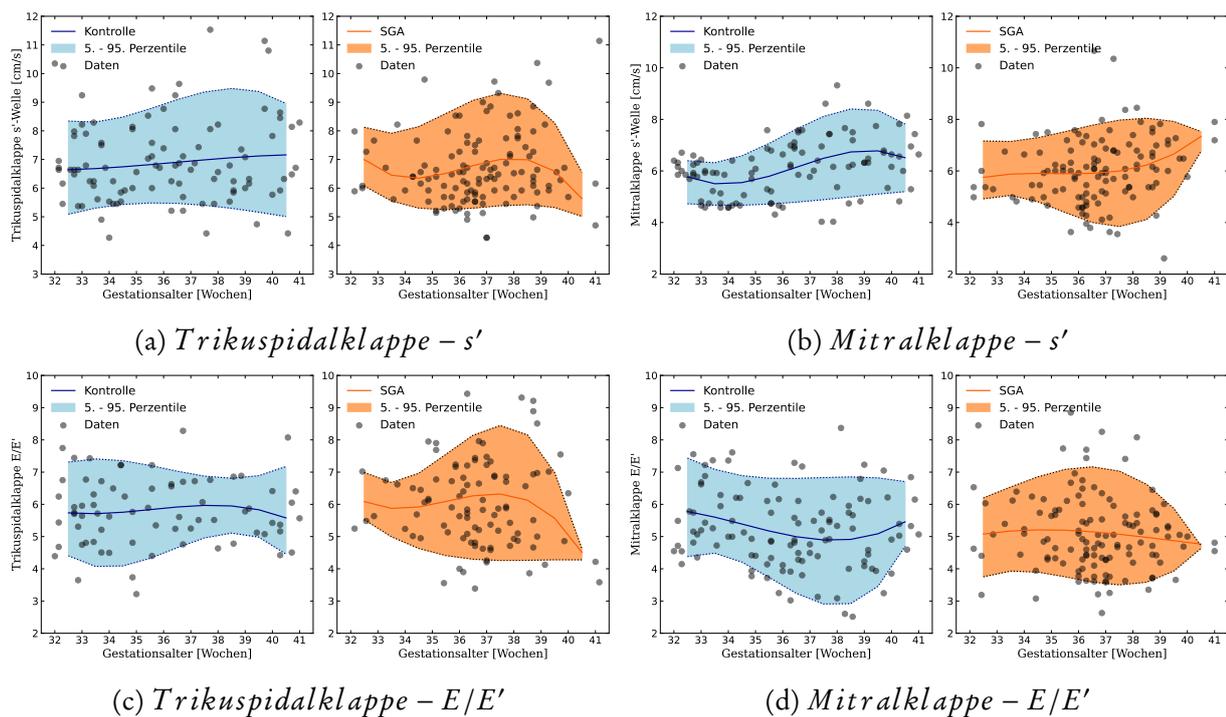


Abbildung 3.8: Veränderungen einzelner Gewebedopplermessungen im Schwangerschaftsverlauf

Fetale Aorta abdominalis

Ebenso bei der Betrachtung der Aorta abdominalis lassen sich Auffälligkeiten erkennen. Der in der Systole gemessene Durchmesser dieses Gefäßes war bei den SGA- und FGR-Feten signifikant kleiner. Die Intima-Media-Dicke stellte sich in diesen Gruppen größer dar, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Entwicklung der IMT im Schwangerschaftsverlauf ist in Abbildung 3.9 dargestellt. Zudem zeigte sich eine signifikante Änderung des Aortendurchmessers in der Systole und Diastole zwischen den beiden Gruppen. Auch nach Adjustierung an das Schätzwiecht blieben die Änderungen signifikant.

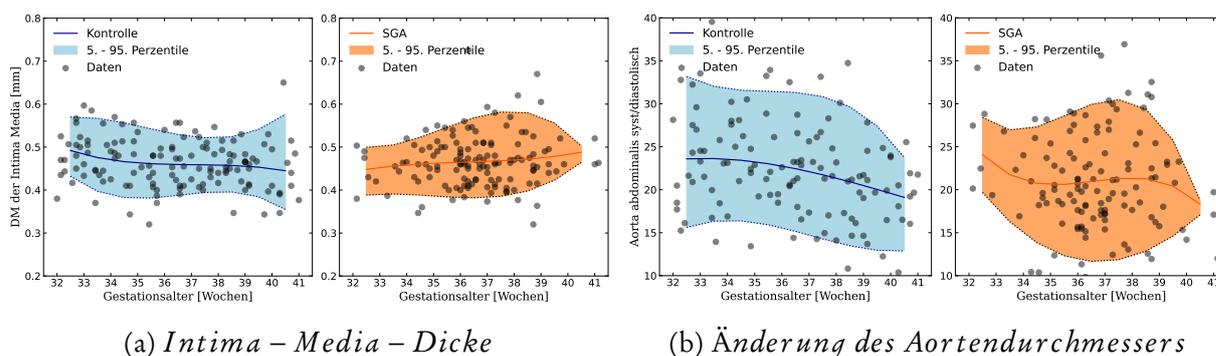


Abbildung 3.9: Veränderung der Intima-media-Dicke und des systolischen und diastolischen Aortendurchmessers im Schwangerschaftsverlauf

Subgruppenanalyse

In den nachfolgenden Tabellen wird ersichtlich, dass es auch Unterschiede in den Subgruppen FGR- und SGA 3.-10. Perzentile gibt. Deutlich mehr Parameter waren in der FGR-Gruppe auffällig. Bezüglich der Herzmorphometrie unterschieden sich die beiden Gruppen kaum. MAPSE/TAPSE war in der FGR-Untergruppe signifikant kleiner, in der SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile betraf es nur TAPSE. Bei den Dopplermessungen zeigte sich in der FGR-Gruppe die LV-Ejektionszeit und die A-Welle signifikant kleiner und die IRT signifikant größer, in der SGA-Subgruppe jedoch nicht. Hingegen war isoliert in der SGA-Gruppe 3.-10. Perzentile das LV Schlagvolumen und LV Herzzeitvolumen signifikant kleiner, das E/A- und E'/A'-Verhältnis der Trikuspidalklappe signifikant größer. Die Vermessung der fetalen Aorta abdominalis brachte jedoch nur in der FGR-Gruppe signifikante Unterschiede. Somit lässt sich erkennen, dass es abhängig vom Schweregrad der Plazentainsuffizienz unterschiedliche Veränderungen in der kardiovaskulären Funktion gibt.

Echokardiographieauswertung

Vergleich Kontroll- und SGA-Gesamtgruppe

Messwerte	Kontrolle n = 143	Gesamt-SGA n = 149	p*SG	p*GA
Herzmorphometrie				
Längsdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	22,6 ($\pm 3,2$) ¹	21,1 ($\pm 3,5$) ¹	0,248	< 0,001*
Querdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	15,8 ($\pm 2,5$) ¹	14,9 ($\pm 2,0$) ¹	0,671	0,015*
Spherizitätsindex rechts	1,5 ($\pm 0,3$) ¹	1,4 ($\pm 0,3$) ¹	0,186	0,263
Längsdurchmesser linker Ventrikel (mm)	25,7 ($\pm 3,3$) ¹	24,1 ($\pm 3,6$) ¹	0,403	< 0,001*
Querdurchmesser linker Ventrikel (mm)	14,9 ($\pm 2,1$) ¹	13,8 ($\pm 2,0$) ¹	0,129	< 0,001*
Spherizitätsindex links	1,7 ($\pm 0,2$) ¹	1,8 ($\pm 0,3$) ¹	0,769	0,565
Dicke rechte Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	0,159	0,916
Dicke linke Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 1,0$) ¹	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	0,180	0,918
Septumdicke (mm)	4,6 ($\pm 0,8$) ¹	4,4 ($\pm 0,8$) ¹	0,190	0,446
relative rechte Ventrikelwanddicke (mm)	0,62 ($\pm 0,12$) ¹	0,66 ($\pm 0,13$) ¹	0,186	0,069
relative linke Ventrikelwanddicke (mm)	0,65 ($\pm 0,15$) ¹	0,71 ($\pm 0,16$) ¹	0,057	< 0,017*
M-Mode				
MAPSE (mm)	5,5 ($\pm 0,9$) ¹	5,1 ($\pm 0,9$) ¹	0,401	0,001*
TAPSE (mm)	7,8 ($\pm 1,1$) ¹	7,2 ($\pm 1,0$) ¹	0,057	< 0,001*
Dopplermessungen				
fetale Herzfrequenz (Schläge/min)	138 (± 11) ¹	137 (± 10) ¹	0,160	0,264
mittlere IV-Ejektionszeit (ms)	165 (± 12) ¹	162 (± 11) ¹	0,006*	0,021*
MPI	0,48 ($\pm 0,07$) ¹	0,50 ($\pm 0,09$) ¹	0,031*	0,041*
mittlere isovolumetrische Kontraktionszeit (ms)	34,0 ($\pm 5,3$) ¹	34,8 ($\pm 6,4$) ¹	0,393	0,239
mittlere isovolumetrische Relaxationszeit (ms)	45,4 ($\pm 5,0$) ¹	46,9 ($\pm 6,1$) ¹	0,052	0,016*

Schlagvolumen LV (ml)	2,3 ($\pm 0,8$) ¹	2,1 ($\pm 0,7$) ¹	0,485	0,041*
Schlagvolumen RV (ml)	4,8 ($\pm 1,7$) ¹	4,6 ($\pm 1,4$) ¹	0,396	0,455
Herzzeitvolumen LV (ml/min)	318,8 ($\pm 103,8$) ¹	288,0 ($\pm 98,1$) ¹	0,480	0,034*
Herzzeitvolumen RV (ml/min)	654,2 ($\pm 240,7$) ¹	632,0 ($\pm 189,7$) ¹	0,434	0,466
gemeinsames Herzzeitvolumen (ml/min)	482,4 ($\pm 140,1$) ¹	460,0 ($\pm 121,3$) ¹	0,597	0,252
Mitralklappe E-Welle (cm/s)	33,8 ($\pm 6,4$) ¹	33,1 ($\pm 6,2$) ¹	0,674	0,311
Mitralklappe A-Welle (cm/s)	45,4 ($\pm 6,4$) ¹	44,0 ($\pm 8,0$) ¹	0,067	0,079
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,18$) ¹	0,85 ($\pm 0,20$) ¹	0,003*	< 0,001*
Trikuspidalklappe E-Welle (cm/s)	42,0 ($\pm 6,8$) ¹	42,0 ($\pm 6,0$) ¹	0,317	0,988
Trikuspidalklappe A-Welle (cm/s)	55,0 ($\pm 8,9$) ¹	53,4 ($\pm 7,6$) ¹	0,464	0,199
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,72 ($\pm 0,11$) ¹	0,73 ($\pm 0,14$) ¹	0,053	0,090
Gewebedopplermessungen				
Mitralklappe s'-Welle (cm/s)	6,1 ($\pm 1,1$) ¹	6,0 ($\pm 1,3$) ¹	0,306	0,875
Trikuspidalklappe s'-Welle (cm/s)	6,9 ($\pm 1,5$) ¹	6,7 ($\pm 1,3$) ¹	0,943	0,270
Mitralklappe E'-Welle (cm/s)	6,7 ($\pm 1,1$) ¹	6,7 ($\pm 1,2$) ¹	0,922	0,936
Mitralklappe A'-Welle (cm/s)	9,0 ($\pm 1,6$) ¹	8,2 ($\pm 1,6$) ¹	0,010*	< 0,001*
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,2 ($\pm 1,2$) ¹	5,1 ($\pm 1,2$) ¹	0,261	0,211
Mitralklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,72 ($\pm 0,11$) ¹	0,73 ($\pm 0,14$) ¹	0,337	0,581
Trikuspidalklappe E'-Welle (cm/s)	7,4 ($\pm 1,4$) ¹	7,2 ($\pm 1,5$) ¹	0,291	0,643
Trikuspidalklappe A'-Welle (cm/s)	10,6 ($\pm 2,1$) ¹	10,0 ($\pm 1,8$) ¹	0,518	0,057
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,8 ($\pm 1,0$) ¹	6,0 ($\pm 1,3$) ¹	0,391	0,216
Trikuspidalklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,10$) ¹	0,79 ($\pm 0,10$) ¹	0,032*	0,510
fetale Aorta abdominalis				
systolischer Durchmesser (mm)	6,0 ($\pm 0,9$) ¹	5,6 ($\pm 0,8$) ¹	0,969	0,007*
diastolischer Durchmesser (mm)	4,9 ($\pm 0,8$) ¹	4,6 ($\pm 0,7$) ¹	0,374	0,058
Differenz des syst. und diast. Durchmessers (mm)	1,1 ($\pm 0,2$) ¹	1,0 ($\pm 0,3$) ¹	0,027*	0,001*
aortic strain (%)	22,2 ($\pm 5,7$) ¹	20,8 ($\pm 5,8$) ¹	0,004*	0,023*
Intima-Media-Durchmesser (μm)	463,8 ($\pm 57,1$) ¹	467,2 ($\pm 60,8$) ¹	0,832	0,709

Tabelle 3.14: Echokardiographieparameter Kontroll- und SGA-Gesamtgruppe

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), * p < 0.05, ¹ fehlende Daten, p*SG = p-Wert, angepasst an das Schätzwert, p*GA = p-Wert, angepasst an das Gestationsalter

Vergleich Kontroll- und SGA-Subgruppe 3.-10.Perzentile

Messwerte	Kontrolle n = 143	SGA 3.-10.Pz. n = 49	p*SG	p*GA
Herzmorphometrie				
Längsdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	22,6 ($\pm 3,2$) ¹	21,1 ($\pm 3,5$) ¹	0,248	< 0,001*
Querdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	15,8 ($\pm 2,5$) ¹	14,9 ($\pm 2,0$) ¹	0,671	0,015*
Spherizitätsindex rechts	1,5 ($\pm 0,3$) ¹	1,4 ($\pm 0,3$) ¹	0,186	0,263
Längsdurchmesser linker Ventrikel (mm)	25,7 ($\pm 3,3$) ¹	24,1 ($\pm 3,6$) ¹	0,403	< 0,001*
Querdurchmesser linker Ventrikel (mm)	14,9 ($\pm 2,1$) ¹	13,8 ($\pm 2,0$) ¹	0,129	< 0,001*
Spherizitätsindex links	1,7 ($\pm 0,2$) ¹	1,8 ($\pm 0,3$) ¹	0,769	0,565
Dicke rechte Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	0,159	0,916
Dicke linke Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 1,0$) ¹	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	0,180	0,918
Septumdicke (mm)	4,6 ($\pm 0,8$) ¹	4,4 ($\pm 0,8$) ¹	0,190	0,446
relative rechte Ventrikelwanddicke (mm)	0,62 ($\pm 0,12$) ¹	0,63 ($\pm 0,10$) ¹	0,839	0,643
relative linke Ventrikelwanddicke (mm)	0,65 ($\pm 0,15$) ¹	0,69 ($\pm 0,14$) ¹	0,047*	0,192
M-Mode				
MAPSE (mm)	5,5 ($\pm 0,9$) ¹	5,2 ($\pm 0,9$) ¹	0,925	0,128
TAPSE (mm)	7,8 ($\pm 1,1$) ¹	7,2 ($\pm 0,9$) ¹	0,057	< 0,001*
Dopplermessungen				
fetale Herzfrequenz (Schläge/min)	138 (± 11) ¹	138 (± 9) ¹	0,683	0,947
mittlere IV-Ejektionszeit (ms)	165 (± 12) ¹	163 (± 11) ¹	0,124	0,389
MPI	0,48 ($\pm 0,07$) ¹	0,50 ($\pm 0,08$) ¹	0,124	0,055
mittlere isovolumetrische Kontraktionszeit (ms)	34,0 ($\pm 5,3$) ¹	35,8 ($\pm 6,0$) ¹	0,242	0,062
mittlere isovolumetrische Relaxationszeit (ms)	45,4 ($\pm 5,0$) ¹	46,4 ($\pm 6,3$) ¹	0,386	0,165
Schlagvolumen LV (ml)	2,3 ($\pm 0,8$) ¹	2,0 ($\pm 0,6$) ¹	0,144	0,040*
Schlagvolumen RV (ml)	4,8 ($\pm 1,7$) ¹	4,5 ($\pm 1,5$) ¹	0,835	0,330

Herzzeitvolumen LV (ml/min)	318,8 ($\pm 103,8$) ¹	278,2 ($\pm 84,1$) ¹	0,223	0,040*
Herzzeitvolumen RV (ml/min)	654,2 ($\pm 240,7$) ¹	607,1 ($\pm 202,9$) ¹	0,771	0,250
gemeinsames Herzzeitvolumen (ml/min)	482,4 ($\pm 140,1$) ¹	444,7 ($\pm 123,9$) ¹	0,854	0,192
Mitralklappe E-Welle (cm/s)	33,8 ($\pm 6,4$) ¹	34,8 ($\pm 6,1$) ¹	0,379	0,448
Mitralklappe A-Welle (cm/s)	45,4 ($\pm 6,4$) ¹	45,2 ($\pm 8,0$) ¹	0,581	0,811
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,18$) ¹	0,86 ($\pm 0,19$) ¹	0,007*	0,004*
Trikuspidalklappe E-Welle (cm/s)	42,0 ($\pm 6,8$) ¹	42,4 ($\pm 5,4$) ¹	0,377	0,803
Trikuspidalklappe A-Welle (cm/s)	55,0 ($\pm 8,9$) ¹	53,8 ($\pm 6,9$) ¹	0,464	0,199
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,74 ($\pm 0,11$) ¹	0,78 ($\pm 0,13$) ¹	0,031*	0,090
Gewebedopplermessungen				
Mitralklappe s'-Welle (cm/s)	6,1 ($\pm 1,1$) ¹	5,8 ($\pm 1,1$) ¹	0,648	0,209
Trikuspidalklappe s'-Welle (cm/s)	6,9 ($\pm 1,5$) ¹	6,8 ($\pm 1,3$) ¹	0,652	0,746
Mitralklappe E'-Welle (cm/s)	6,7 ($\pm 1,1$) ¹	6,5 ($\pm 1,1$) ¹	0,738	0,522
Mitralklappe A'-Welle (cm/s)	9,0 ($\pm 1,6$) ¹	7,8 ($\pm 1,6$) ¹	0,004*	<0,001*
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,2 ($\pm 1,2$) ¹	5,3 ($\pm 1,2$) ¹	0,904	0,707
Mitralklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,72 ($\pm 0,11$) ¹	0,77 ($\pm 0,15$) ¹	0,016*	0,025*
Trikuspidalklappe E'-Welle (cm/s)	7,4 ($\pm 1,4$) ¹	7,6 ($\pm 1,7$) ¹	0,216	0,482
Trikuspidalklappe A'-Welle (cm/s)	10,6 ($\pm 2,1$) ¹	10,0 ($\pm 2,0$) ¹	0,346	0,507
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,8 ($\pm 1,0$) ¹	5,7 ($\pm 1,3$) ¹	0,905	0,908
Trikuspidalklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,10$) ¹	0,80 ($\pm 0,11$) ¹	0,023*	0,237
fetale Aorta abdominalis				
systolischer Durchmesser (mm)	6,0 ($\pm 0,9$) ¹	5,7 ($\pm 0,9$) ¹	0,807	0,146
diastolischer Durchmesser (mm)	4,9 ($\pm 0,8$) ¹	4,7 ($\pm 0,8$) ¹	0,517	0,289
Differenz des syst. und diast. Durchmessers (mm)	1,1 ($\pm 0,2$) ¹	1,0 ($\pm 0,3$) ¹	0,344	0,259
aortic strain (%)	22,2 ($\pm 5,7$) ¹	21,6 ($\pm 6,7$) ¹	0,194	0,394
Intima-Media-Durchmesser (μm)	463,8 ($\pm 57,1$) ¹	469,0 ($\pm 57,3$) ¹	1,00	0,675

Tabelle 3.15: Echokardiographieparameter Kontroll- und SGA-Subgruppe 3.-10.Perzentile

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), * p < 0.05, ¹ fehlende Daten, p*SG = p-Wert, angepasst an das Schätzwert, p*GA = p-Wert, angepasst an das Gestationsalter

Vergleich Kontroll- und FGR-Subgruppe

Messwerte	Kontrolle n = 143	FGR n = 100	p*SG	p*GA
Herzmorphometrie				
Längsdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	22,6 ($\pm 3,2$) ¹	20,8 ($\pm 3,2$) ¹	0,099	< 0,001*
Querdurchmesser rechter Ventrikel (mm)	15,8 ($\pm 2,5$) ¹	14,7 ($\pm 2,0$) ¹	0,726	0,005*
Spherizitätsindex rechts	1,5 ($\pm 0,3$) ¹	1,4 ($\pm 0,3$) ¹	0,311	0,997
Längsdurchmesser linker Ventrikel (mm)	25,7 ($\pm 3,3$) ¹	23,9 ($\pm 3,6$) ¹	0,115	< 0,001*
Querdurchmesser linker Ventrikel (mm)	14,9 ($\pm 2,1$) ¹	13,7 ($\pm 1,9$) ¹	0,081	< 0,001*
Spherizitätsindex links	1,7 ($\pm 0,2$) ¹	1,8 ($\pm 0,2$) ¹	0,649	0,671
Dicke rechte Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	4,8 ($\pm 0,9$) ¹	0,068	0,776
Dicke linke Ventrikelwand (mm)	4,8 ($\pm 1,0$) ¹	4,7 ($\pm 0,9$) ¹	0,410	0,774
Septumdicke (mm)	4,6 ($\pm 0,8$) ¹	4,5 ($\pm 0,7$) ¹	0,155	0,764
relative rechte Ventrikelwanddicke (mm)	0,62 ($\pm 0,12$) ¹	0,67 ($\pm 0,15$) ¹	0,091	0,043*
relative linke Ventrikelwanddicke (mm)	0,65 ($\pm 0,15$) ¹	0,71 ($\pm 0,16$) ¹	0,024*	0,019*
M-Mode				
MAPSE (mm)	5,5 ($\pm 0,9$) ¹	5,1 ($\pm 1,0$) ¹	0,225	< 0,001*
TAPSE (mm)	7,8 ($\pm 1,1$) ¹	7,2 ($\pm 1,0$) ¹	0,178	< 0,001*
Dopplermessungen				
fetale Herzfrequenz (Schläge/min)	138 (± 11) ¹	136 (± 11) ¹	0,064	0,149
mittlere IV-Ejektionszeit (ms)	165 (± 12) ¹	161 (± 11) ¹	0,004*	0,010*
MPI	0,48 ($\pm 0,07$) ¹	0,50 ($\pm 0,09$) ¹	0,055	0,099
mittlere isovolumetrische Kontraktionszeit (ms)	34,0 ($\pm 5,3$) ¹	34,4 ($\pm 6,6$) ¹	0,697	0,654
mittlere isovolumetrische Relaxationszeit (ms)	45,4 ($\pm 5,0$) ¹	47,1 ($\pm 6,1$) ¹	0,042*	0,015*
Schlagvolumen LV (ml)	2,3 ($\pm 0,8$) ¹	2,2 ($\pm 0,7$) ¹	0,985	0,171
Schlagvolumen RV (ml)	4,8 ($\pm 1,7$) ¹	4,7 ($\pm 1,3$) ¹	0,170	0,775

Herzzeitvolumen LV (ml/min)	318,8 ($\pm 103,8$) ¹	293,9 ($\pm 105,8$) ¹	0,812	0,147
Herzzeitvolumen RV (ml/min)	654,2 ($\pm 240,7$) ¹	648,7 ($\pm 180,4$) ¹	0,193	0,912
gemeinsames Herzzeitvolumen (ml/min)	482,4 ($\pm 140,1$) ¹	470,5 ($\pm 119,9$) ¹	0,457	0,554
Mitralklappe E-Welle (cm/s)	33,8 ($\pm 6,4$) ¹	32,3 ($\pm 6,1$) ¹	0,225	0,075
Mitralklappe A-Welle (cm/s)	45,4 ($\pm 6,4$) ¹	43,4 ($\pm 7,9$) ¹	0,012*	0,019*
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,18$) ¹	0,84 ($\pm 0,21$) ¹	0,031*	0,008*
Trikuspidalklappe E-Welle (cm/s)	42,0 ($\pm 6,8$) ¹	41,8 ($\pm 6,4$) ¹	0,336	0,869
Trikuspidalklappe A-Welle (cm/s)	55,0 ($\pm 8,9$) ¹	53,2 ($\pm 8,0$) ¹	0,573	0,209
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{A\text{-Welle}}$	0,74 ($\pm 0,11$) ¹	0,76 ($\pm 0,13$) ¹	0,127	0,228
Gewebedopplermessungen				
Mitralklappe s'-Welle (cm/s)	6,1 ($\pm 1,1$) ¹	6,0 ($\pm 1,3$) ¹	0,306	0,875
Trikuspidalklappe s'-Welle (cm/s)	6,9 ($\pm 1,5$) ¹	6,7 ($\pm 1,3$) ¹	0,943	0,270
Mitralklappe E'-Welle (cm/s)	6,7 ($\pm 1,1$) ¹	6,7 ($\pm 1,2$) ¹	0,922	0,936
Mitralklappe A'-Welle (cm/s)	9,0 ($\pm 1,6$) ¹	8,2 ($\pm 1,6$) ¹	0,010*	<0,001*
Mitralklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,2 ($\pm 1,2$) ¹	5,1 ($\pm 1,2$) ¹	0,261	0,211
Mitralklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,72 ($\pm 0,11$) ¹	0,73 ($\pm 0,14$) ¹	0,337	0,581
Trikuspidalklappe E'-Welle (cm/s)	7,4 ($\pm 1,4$) ¹	7,2 ($\pm 1,5$) ¹	0,291	0,643
Trikuspidalklappe A'-Welle (cm/s)	10,6 ($\pm 2,1$) ¹	10,0 ($\pm 1,8$) ¹	0,518	0,057
Trikuspidalklappe $\frac{E\text{-Welle}}{E'\text{-Welle}}$	5,8 ($\pm 1,0$) ¹	6,0 ($\pm 1,3$) ¹	0,391	0,216
Trikuspidalklappe $\frac{E'\text{-Welle}}{A'\text{-Welle}}$	0,77 ($\pm 0,10$) ¹	0,79 ($\pm 0,10$) ¹	0,032*	0,510
fetale Aorta abdominalis				
systolischer Durchmesser (mm)	6,0 ($\pm 0,9$) ¹	5,5 ($\pm 0,8$) ¹	0,885	0,007*
diastolischer Durchmesser (mm)	4,9 ($\pm 0,8$) ¹	4,6 ($\pm 0,7$) ¹	0,463	0,063
Differenz des syst. und diast. Durchmessers (mm)	1,1 ($\pm 0,2$) ¹	0,9 ($\pm 0,2$) ¹	0,016*	<0,001*
aortic strain (%)	22,2 ($\pm 5,7$) ¹	20,4 ($\pm 5,2$) ¹	<0,001*	0,010*
Intima-Media-Durchmesser (μm)	463,8 ($\pm 57,1$) ¹	466,4 ($\pm 62,6$) ¹	0,556	0,920

Tabelle 3.16: Echokardiographieparameter Kontroll- und FGR-Subgruppe

Darstellung der Daten als Mittelwert (SD) oder n (%), * p < 0.05, ¹ fehlende Daten, p*SG = p-Wert, angepasst an das Schätzwert, p*GA = p-Wert, angepasst an das Gestationsalter

Diskussion

Diese Studie zeigt deutliche Gruppenunterschiede in den mütterlichen Basischarakteristika, dem Geburtsausgang und den Ultraschalluntersuchungen, insbesondere der fetomaternalen Dopplersonographie und der fetalen Echokardiographie.

4.1 Mütterliche Merkmale

In der SGA-Gruppe waren signifikant häufiger Frauen mit nicht kaukasischer Herkunft. Unter Verwendung der Perzentilenkurven von Voigt et al. (2014) basierend auf der deutschen Perinatalerhebung von 2007-2011 wurden streng genommen zumindest teilweise ethnisch nicht ganz korrekte Perzentilenkurven verwendet. Jedoch erfolgte die Perzentilenberechnung von Neugeborenen nach Voigt mit zusätzlicher Korrektur der Gewichtsporzente für Einlinge in Abhängigkeit von Körpergewicht und -höhe der Mutter Voigt et al. (2014).

In unserer Arbeit zeigte sich, dass ein niedriges Bildungsniveau der Mutter ungünstige Auswirkungen auf den Fetus hat und es vermehrt zu SGA-Geburten kommt. Dies konnte bereits in der größten europäischen Studie zur Bildungungleichheiten und der Gesundheit von Neugeborenen festgestellt werden (Ruiz et al., 2015).

4.2 Daten zum Geburtsausgang

Erfreulicherweise war die Anzahl an operativen Entbindungsmodi in beiden Gruppen ähnlich. Die Notwendigkeit während der Geburt einen Kaiserschnitt inklusive eines Notkaiserschnittes durchführen zu müssen, war in beiden Kohorten gleich. In der SGA-Gruppe war jedoch die Rate an elektiven Kaiserschnitten erhöht. Erklärbar wäre die höhere Rate an elektiven Kaiserschnitten dadurch, dass die pränatale Beratung bezüglich des Entbindungsmodus beeinflusst wurde. Denn viele Studien berichteten von deutlich höheren Kaiserschnitttraten bei SGA-Feten (31%-41% vs. 26%), vor allem unter der Geburt (29-46% vs. 10%) (Nwabuobi et al., 2020; Veglia et al., 2018). Das Risiko für eine Kaiserschnittentbindung stieg sogar noch deutlicher an (teilweise bis auf 67%), wenn ein "brain-sparing"-Effekt beim Fetus vorlag (Eixarch et al., 2008; Cruz-Martínez et al., 2011; Cruz-Martinez et al., 2015; Jo et al., 2018). Von diesem Wissen beeinflusst, könnte die Entscheidung für eine elektive operative Entbindung bei pathologischen Dopplermessungen verzerrt gewesen sein. Diese Zahlen verdeutlichten auch, dass ein genaues Management zur Risikostratifikation von SGA-Feten für eine rechtzeitige Entbindung von Nöten ist (Figueras & Gratacós, 2014). Viele Studien veröffentlichten ihre Daten ohne Anwendung eines protokollbasierten Managements bei FGR-Feten. Eine genaue Anleitung zur Einschätzung des Gefährdungszustandes und dem genauen Vorgehen bei SGA-Feten verbesserte deren Outcome jedoch signifikant (Veglia et al., 2018). Unsere Daten zum Geburtsausgang waren ähnlich zu denen von Veglia et al. (2018). Durch Verwendung eines genauen Protokolls bekamen die Frauen ihr SGA-Baby im Schnitt in der 39. SSW (38,2 vs. 38,7 Schwangerschaftswochen). Die Kaiserschnitttrate lag mit 24% nahe an unserer Quote von 26%. Ohne protokollbasiertes Vorgehen lag die Kaiserschnitttrate bei 40% (Veglia et al., 2018). Auf eine ebenso hohe Anzahl (40%) kam eine kürzlich veröffentlichte Studie von Graupner et al. (2019). Auch Nwabuobi et al. (2020) berichtete von einer Sectiorate von 41%, jedoch berücksichtigten sie bei der Entscheidungsfindung nur die Doppleruntersuchung der Umbilicalarterie und es erfolgte keine Analyse der zerebralen oder maternalen Gefäße.

Somit wird noch einmal deutlich, dass die Identifizierung von Feten mit spät einsetzender Wachstumsrestriktion eine Herausforderung darstellt. Für ein allumfassenderes Bild über den Zustand des Fetus ist es wichtig, sowohl fetale als auch maternale Parameter zur Risikoklassifikation zu verwenden. Somit lässt sich festhalten, dass ein protokollbasiertes Management zur Abschätzung der Gefährdung

von SGA-Babys deren Geburtsausgang verbessern kann und vor allem zu einer vaginalen Entbindung ermutigen soll. Im Schwangerschaftsausgang unterschieden sich unsere beiden Gruppen nicht bezüglich des Geburts-pH-Wertes, des 5-Minuten APGAR und der arteriellen Nabelschnurblutgase. Jedoch mussten SGA-Babys häufiger auf unsere Neugeborenenintensivstation aufgenommen oder wegen einer Hypoglykämie oder Temperaturregulationsstörung behandelt werden.

4.3 Vorhersagekraft des Geburtsoutcomes

Die Identifizierung von Feten mit spät einsetzender Wachstumsrestriktion stellt eine Herausforderung dar und darf nicht nur auf der Doppleruntersuchung der Nabelschnurarterie basieren. Einige Forschungsgruppen stellten fest, dass eine pathologische CPR mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem negativen Geburtsausgang zusammenhängt und die Berechnung der CPR bei der Vorhersage eines ungünstigen Geburtsausgang helfen kann (Oros et al., 2011; Cruz-Martínez et al., 2011; Nassr et al., 2016; Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al., 2018).

Dass sich eine Plazentainsuffizienz bei late-onset SGA-Feten nicht nur in der UA, sondern auch in der MCA, der mUtA und in der CPR widerspiegelt, lieferte die signifikant höhere Rate an pathologischen Dopplermessungen dieser Gefäße. Überdies zeigte sich in unserer Studie, dass eine pathologische CPR sowohl in der SGA- als auch in der Kontrollgruppe mit einem schlechten Geburtsausgang korrelierte. Bei AGA-Feten wurde zudem ein auffälliger MCA-PI mit einem ungünstigen Endergebnis in Verbindung gebracht. Dass die CPR als Hinweis für eine beeinträchtigte fetale Versorgung gilt und mit einem schlechten Geburtsausgang sowohl bei wachstumsrestringierten als auch bei regelrecht wachsenden Feten in Beziehung steht, konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden (Mula et al., 2013; Prior et al., 2013; Morales-Roselló et al., 2015; Sabdia et al., 2015; Khalil et al., 2017)

Unsere Studie legte außerdem dar, dass die fetomaternalen Dopplermessungen nur eine geringe Vorhersagekraft besitzen, um einen ungünstigen Geburtsausgang vorauszusagen. Für die Vorhersage eines schlechten Geburtsoutcome kann gleichermaßen sowohl der letzte Dopplerwert als auch der schlechteste im Untersuchungsverlauf verwendet werden. Am haltbarsten erwies sich der höchste Wert des mUtA-PI oder die niedrigste CPR innerhalb der SGA/FGR-Gruppe bei Gebrauch der schlechtesten Doppleruntersuchung im Längsverlauf. Interessant

war, dass die zuletzt erfolgte Doppleruntersuchung vor Entbindung nicht immer die schlechteste war.

Einige Studien stellten gleichsam zu unserer Arbeit fest, dass der MCA-PI und die CPR bei SGA-Feten niedriger lagen und mit einem schlechtem Geburtsausgang assoziiert waren, die diagnostische Vorhersagekraft jedoch gering war (Akolekar et al., 2019; Ciardulli et al., 2021). Ein ähnliches Ergebnis postulierte D'Antonio et al. (2020) für AGA-Feten. Ein niedriger MCA-PI und eine niedrige CPR stehen mit einem ungünstigen Geburtsausgang in Verbindung bei jedoch geringem Vorhersagewert. Eine weitere Metaanalyse von Conde-Agudelo et al. (2018) kam zu dem Erkenntnis, dass die CPR zwar eine mäßige bis hohe Vorhersagegenauigkeit für den perinatalen Tod habe (AUC 0,83), für die Vorhersage eines schlechten Geburtsausganges hingegen nur wenig geeignet scheint. Die Fläche unter den ROC-Kurven ähnelten unseren Daten. Daher wird die Verwendung der zerebralen Dopplerparameter als eigenständiger Screeningtest zur Vorhersage eines schlechten Geburtsausganges nicht empfohlen.

Entsprechende Beobachtungen zur Vorhersagekraft maternaler Dopplermessungen bei late-onset SGA-Feten brachte die Übersichtsarbeit von Martinez-Portilla et al. (2020). Ein auffälliger mUtA-PI schien nur mäßig nützlich zu sein, um einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang anzukündigen. Ghosh & Gudmundsson (2009) schlussfolgerten in ihrer Arbeit, dass Doppleruntersuchungen der Uterusarterien in die Überwachung von Feten mit Wachstumseinschränkung ab der 32. SSW aufgenommen werden sollten. Denn SGA-Feten mit pathologischer mUtA-PI, aber normalem Nabelarterien-Doppler, hatten ein höheres Risiko für einen ungünstigen Geburtsausgang. Auch in unseren Zahlen wurde deutlich, dass die Mitbetrachtung der maternalen Gefäße bei SGA-Feten für das frühzeitige Erkennen eines fetalen Risikos unumgänglich ist. 15% der mUtA-PI waren pathologisch, wohingegen nur 2% der UA-PI auffällig waren. Aufgrund seiner begrenzten Vorhersagefähigkeit als eigenständiger Test sollte der Uterusarterien-Doppler jedoch in Kombination mit anderen Doppleruntersuchungen verwendet werden, um klinische Entscheidungen zu leiten.

Die Identifizierung von Feten, die von einer Wachstumsrestriktion mit spätem Beginn betroffen sind und ein höheres Risiko für ein negatives Geburtsergebnis haben, ist eine Herausforderung. Zahlreiche Querschnittsstudien haben Assoziationen zwischen pathologischen Dopplerbefunden und einem schlechten Geburtsausgang bei SGA-Feten aufgezeigt. Dabei wurde deutlich, dass alle

Doppleruntersuchungen als eigenständige Tests eine begrenzte Aussagekraft haben. Verwendet man diese hingegen in Kombination, kann eine klinische Entscheidung besser getroffen werden. Ein Nachteil der Querschnittsbeobachtungen ist jedoch, dass sie das Voranschreiten einer fetalen Verschlechterung nicht überwachen. Vermutlich ist dies die erste Studie, welche versucht den Geburtsausgang bei spät-einsetzenden SGA-Feten vorherzusagen, indem eine große Anzahl an prospektiver Längsschnitt-Dopplermessungen genutzt wird und ergänzend mit einer Kontrollgruppe verglichen wird. Generell ist die Anzahl an Längsschnittstudien, welche eine serielle Dopplerüberwachung der feto-maternalen Gefäße vornehmen, gering. Zumeist beziehen sich diese auf frühe und schwere Fälle von FGR und zielen größtenteils nicht darauf ab, deren Geburtsausgang vorherzusagen (Senat et al., 2000; Hecher et al., 2001; Baschat et al., 2001; Ferrazzi et al., 2002; Bilardo et al., 2004; Turan et al., 2008; Ganzevoort et al., 2017).

Die Arbeitsgruppe von Kalafat et al. (2019) bewertete den Nutzen von longitudinalen Dopplermessungen bei der Vorhersage von Totgeburten bei SGA-Schwangerschaften. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass eine Längsschnittbeurteilung im Vergleich zu einer einzelnen Messung möglicherweise nicht nützlich ist, um die Prognose von Totgeburten bei früh einsetzenden wachstumsbeschränkten Feten zu verbessern. Die letzten Doppleruntersuchungen von CPR und UA-PI waren ebenso mäßig prädiktiv für das Risiko einer Fehlgeburt bei SGA-Feten, weshalb nicht zwingend die Notwendigkeit für eine komplexe Längsschnitterhebung bestehe. Flatley et al. (2017) beschäftigten sich in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit der Frage, ob Veränderungen der CPR im dritten Trimenon, beurteilt anhand von mindestens zwei Ultraschalluntersuchungen im Vergleich zu einer einzelnen CPR-Messung, ein besserer Indikator für einen ungünstigen Geburtsausgang darstellte. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass sowohl ein einzelner CPR-z-Score als auch das Ausmaß und die Richtung der Änderung des CPR z-Scores, Schwangerschaften mit einer Prädisposition für einen schlechten Geburtsausgang identifizieren können. Die Fläche unter der ROC-Kurve erreichte ähnliche Werte wie unser schlechtester CPR-z-Score für FGR- und SGA-Schwangerschaften (AUC 0,63).

Weiters gab es eine Arbeit von Oros et al. (2011), welche über longitudinale Veränderungen der Hämodynamik der uteroplazentaren und fetalen Dopplermessungen ab der 30. Schwangerschaftswoche informierte. Jedoch erfolgte keine Korrelation zum Schwangerschaftsausgang. Bei spät einsetzenden SGA-Feten blie-

ben die fetoplazentaren Dopplermessungen bis zur Geburt quasi unverändert. Ab der 37. SSW hingegen verschlechterte sich der durchschnittliche MCA-PI- und CPR-Wert signifikant. Eine alleinige Verwendung der A. umbilicalis zur Überwachung bei späteinsetzender SGA ist somit nicht ratsam. Unsere Ergebnisse stützen diese Aussage. Nur 2% unserer Kohorte wies pathologische UA-PI-Werte auf, während 19% eine CPR unterhalb der 5. Perzentile zeigten.

4.4 Herzultraschall

Das Herz ist das erste funktionsfähige Organ, das in der Embryonalperiode entsteht und sich während der Entwicklung in Struktur und Form verändert. Die pränatale Umgebung ist somit maßgeblich für eine optimale Entfaltung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch SGA-Feten, bei denen die Wachstumseinschränkung erst spät in der Schwangerschaft auftritt, eine kardiale Dysfunktion aufweisen. Dies unterstreicht die Theorie, dass Umbauvorgänge am Herzen bereits intrauterin stattfinden und eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Programmierung spielen.

In unserer Arbeit gibt es Hinweise darauf, dass sich die Herzstruktur bei SGA-Feten verändert. Der verringerte rechtsventrikuläre Sphärizitätsindex deutet auf eine Veränderung zu einem eher kugelförmigeren Aussehen mit kürzeren Ventrikeln hin, der vergrößerte linksventrikuläre Sphärizitätsindex hingegen auf einen eher abgeflachten. Allerdings konnte keine statistische Signifikanz in der Formanpassung der Ventrikel nachgewiesen werden. Bereits in vielen Studien wurde von einer Veränderung der Herzkonturen zu einem eher kugelförmigen Aussehen mit kürzeren Ventrikeln, von dickeren Myokardwänden und vergrößerten Vorhöfen berichtet (Pérez-Cruz et al., 2015; Cruz-Lemini et al., 2016; Rodríguez-López et al., 2017; DeVore et al., 2018). Bei genauer Betrachtung der FGR-Gruppe ist die relative Dicke der rechten Ventrikelwand zudem signifikant vergrößert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Valenzuela-Alcaraz et al. (2017).

Diese kardiale Umgestaltung bedingt durch eine Plazentainsuffizienz im letzten Drittel der Schwangerschaft kann als adaptive Reaktion bei anhaltender Unterernährung und Hypoxie erklärt werden. Die veränderte Plazentastruktur führt zur erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels und das fetale Herz muss sein Schlagvolumen gegen einen größeren Widerstand auswerfen. Um die höhere Druckbelastung zu kompensieren, bedarf es einer gesteigerten Ventrikelvordehnung, um die Wand-

spannung zu reduzieren. Dies mündet schließlich in einen kugelförmigen Umbau. Im Maximalfall verändert sich zudem die Myokardfaserstruktur und die krafterzeugenden Einheiten hypertrophieren (Crispi et al., 2020). Der linke Ventrikel hingegen hat wegen des sogenannten „brain-sparing“-Effekt und der damit einhergehenden zerebralen Vasodilatation eine geringere Nachlast zu verzeichnen. Um die Durchblutung des fetalen Herzens, der Nebennieren und des Gehirns aufrecht zu halten, wird eine Umverteilung des Blutes zu diesen Organen begünstigt. Folge einer chronischen Drucküberlastung ist eine ventrikuläre Hypertrophie, während eine Volumenüberlastung zu einer Dilatation der Kammerhöhle und einer Wandverdünnung führt. In-utero-Veränderungen des Sphärizitätsindex oder der Ventrikelwanddicken können somit ein früher Ausdruck pränataler Veränderungen der Herzfunktion sein. Ein Ventrikel mit myokardialer Form- und Faseränderung erzeugt sein Schlagvolumen weniger effizient, wodurch es zu erhöhten Herzfrequenzen kommen kann, um das notwendige Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten (Crispi et al., 2010).

In unserer Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz beider Gruppen. Wohingegen in der SGA-Gruppe ein signifikant verringertes linksventrikuläres Schlag- und Herzzeitvolumen als Ausdruck einer kardialen Fehlregulation zu verzeichnen war. Dies passt zu den Beobachtungen bei FGR-Feten mit früher Wachstumseinschränkung. Laut der Studie von Kiserud et al. (2006) fließt bei FGR-Feten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein reduziertes Blutvolumen in Richtung Plazenta, was einer erhöhten Rezirkulation von Nabelschnurblut im fetalen Körper entspricht. Während dabei ein relativ normales Herzzeitvolumen beibehalten wird, konnte eine höhere Volumenbelastung im rechten Ventrikel beobachtet werden. Über einen Anstieg des Herzzeitvolumens bei late-onset SGA-Feten berichteten Crispi et al. (2012). Sie führten das erhöhte Schlagvolumen auf eine kompensatorische Verbesserung der radialen Kontraktilität bei eingeschränkter myokardialer Längsfunktion zurück. In unserem Datensatz konnte kein höheres Herzzeitvolumen im rechten Ventrikel bei SGA-Feten so wie es auch in der Arbeit von Cruz-Lemini et al. (2016) beschrieben wurde, festgestellt werden. Das durchschnittliche gesamte Herzzeitvolumen beider Kohorten verglichen mit der Arbeit von Lather et al. (2011) entspricht den altersentsprechenden Normwerten.

Zur Bewertung der links- und rechtsventrikulären Funktion durch die Beurteilung der systolischen Verkürzung des ventrikulären Myokards dienen MAPSE und TAPSE. Unsere Mittelwerte der Kontrollfeten von MAPSE und TAPSE stimmten

mit denen von Peixoto et al. (2020) überein. Die myokardialen Längsfasern sind am weitesten von der epikardialen Blutversorgung entfernt und reagieren bei Hypoxie folglich am empfindlichsten. Passend dazu waren in unserer Studie bei Feten mit milder Plazentainsuffizienz MAPSE und TAPSE signifikant verringert. Insbesondere die longitudinale Myokardbewegung ist somit ein empfindlicher Parameter für die Anzeige einer subklinischen Dysfunktion in utero.

Ebenso früh anfällig für Veränderungen ist die diastolische Funktion, welche von der Ventrikelform und Myokardfaserarchitektur abhängig ist.

Die Messung des E/A-Verhältnisses ist eine effektive Methode zur Beurteilung der diastolischen Herzarbeit. Bei AGA-Feten steigt der E/A-Quotient während der Schwangerschaft an beiden AV-Klappen progressiv an, was für einen allmählichen Abfall der Ventrikelsteifheit und eine Zunahme der Ventrikelcompliance spricht. Für eine adäquate Ventrikelfüllung tritt die atriale Kontraktion zunehmend in den Hintergrund. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bei SGA-Feten dieser Anstieg ausblieb und der E/A-Quotient signifikant verringert war (Rizzo et al., 1988; Tsyvian et al., 1998; Severi et al., 2000; Miyake, 2001; Figueras et al., 2003). Das Fehlen dieser Veränderung bei SGA-Feten könnte auf eine verzögerte Reifung des Myokards hinweisen. Der Ventrikelfüllungsprozess ist weiterhin stärker von der atrialen Kontraktion als vom Unterdruck der Ventrikel während der Entspannungsphase abhängig. Überdies beschrieb Pérez-Cruz et al. (2015), dass das E/A-Verhältnis mit dem Schweregrad der Wachstumsretardierung korrelierte. In unserer Arbeit zeigte sich der E/A-Quotienten in der SGA-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht kleiner, jedoch ergab sich im Schwangerschaftsverlauf der SGA-Feten eine leichte Tendenz zur Abnahme des Quotienten an der Trikuspidalklappe.

Der MPI als früher Marker einer fetalen Herzfunktionsstörung sei eine weitere zu ermittelnde Größe. Eine Dysfunktion des Herzens geht mit einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit und einer Verkürzung der Ejektionszeit einher, was zu einem Anstieg des MPI führt (Hernandez-Andrade et al., 2012). In unserer Auswertung wies der linksventrikuläre MPI der Kontrollgruppe einen ähnlichen Wert wie in der Übersichtsarbeit von Ghawi et al. (2013) (0,48 vs. 0,48) auf.

Bereits in mehreren Studien fand man heraus, dass sich der MPI in der SGA-Gruppe signifikant größer darstellte als im Vergleichskollektiv (Nguyen et al., 2021; Turkyilmaz et al., 2022). Dieses Ergebnis ließ sich auch in unserer Studie bestätigen

und verdeutlichte somit, dass sich die Myokardfunktion bei SGA-Feten verändert und sich das fetale Herz auf perinatale Veränderungen anpasst. Cruz-Martinez et al. (2011) verwiesen in ihrer Arbeit darauf, dass es auch bei SGA-Feten mit normalem Flussprofil der A. umbilicalis zu Anzeichen einer kardiovaskulären Dysfunktion in Form eines erhöhten MPI kommen kann. Nguyen et al. (2021) und Zhang et al. (2019) beschrieben außerdem, dass ein erhöhter MPI mit einem negativen Geburtsausgang in Verbindung gebracht werden kann.

Zudem bietet der Gewebedoppler eine quantitative Bewertung der diastolischen und systolischen Herzfunktion des Fetus. Kaya et al. (2019) konnten signifikant niedrigere Myokardgeschwindigkeiten der Mitral- und Trikuspidalklappen bei SGA-Feten nachweisen. Auch Comas et al. (2010) berichteten in ihrer Studie über signifikant verringerte Myokardgeschwindigkeiten bei SGA-Feten als frühes Anzeichen einer systolischen und diastolischen Dysfunktion. In unserer Arbeit zeigten sich die Myokardgeschwindigkeiten ebenfalls erniedrigt. Nun könnte argumentiert werden, dass SGA-Feten absolut niedrigere Geschwindigkeiten aufweisen als AGA-Feten im gleichen Gestationsalter, weil sie kleiner sind. Doch selbst wenn die Daten an das fetale Gewicht angepasst wurden, blieben die Unterschiede signifikant. Die Gewebedoppler-Bildgebung stellt somit ein weiteres empfindliches Instrument dar, um die kardiale Dysfunktion bei intrauteriner Wachstumsrestriktion zu beurteilen.

SGA bedingt zudem Veränderungen der fetalen Aorta, welche die Aortenwand, den Blutfluss und den Blutdruck betreffen. In der Arbeit von Visentin et al. (2019) konnte eine vergrößerte Intima-Media-Dicke festgestellt werden. Erklärbar wäre dies durch eine veränderte Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix der Tunica media, wodurch sich die aortale Compliance und Dehnbarkeit verschlechtert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cosmi et al. (2009). Diese stellten außerdem fest, dass eine erhöhte Intima-Media-Dicke bei FGR-Feten in negativem Zusammenhang mit dem fetalen Schätzwert steht und ein niedriges Geburtsgewicht mit einer veränderten Gefäßstruktur korrelierte. Auch Stergiotou et al. (2014) konnte einen negativen linearen Zusammenhang für höhere Werte von aIMT in Bezug auf den Schweregrad der Wachstumsbeschränkung nachweisen. Überdies waren Veränderungen in der Intima-Media-Dicke bei SGA-Neugeborenen vorhanden, unabhängig davon, ob pränatale Anzeichen einer Plazentainsuffizienz in Form von Dopplerauffälligkeiten bestanden.

In unserer Studie konnten in der SGA-Gruppe ebenfalls erhöhte aIMT-Werte festgestellt werden, allerdings ohne statistische Signifikanz. Jedoch ließ sich eine

signifikante Änderung des systolischen und diastolischen Durchmessers der fetalen Aorta bei SGA-Feten verzeichnen, was auf eine zunehmende Gefäßsteifigkeit zurückgeführt werden kann. Zusätzlich könnte der veränderte Blutfluss durch die Aorta zu einer Funktionsstörung der Gefäßwand führen. Ein Jahr später wurden diese Kinder im Rahmen der CURIOSA-Studie von Wacker-Gussmann et al. (2022) hinsichtlich kardiovaskulärer Veränderungen untersucht. Es zeigten sich signifikant höhere systolische, diastolische und mittlere Blutdruckwerte in der SGA- und FGR-Gruppe.

Kardiovaskuläre Veränderungen waren sowohl bei FGR-Feten als auch in der SGA-Subgruppe 3.-10. Perzentile zu beobachten. Es scheint also unterschiedliche Veränderungen der kardiovaskulären Funktion bei SGA/FGR-Feten zu geben, abhängig vom Schweregrad der Plazentainsuffizienz. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass bei SGA-Feten eine fetale kardiovaskuläre Programmierung auftreten kann, selbst wenn die fetalen, plazentaren und maternalen Doppleregebnisse ähnlich denen der Kontrollen sind. Diese Feststellung stellt die Vorstellung vom konstitutionell kleinen Fetus in Frage und macht deutlich, dass zur Identifikation von SGA-Feten auch echokardiographische Parameter herangezogen werden sollten.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Bei Betrachtung der mütterlichen Merkmale fiel in der Kontrollgruppe ein Selektionsbias auf. Um eine möglichst gesunde Kohorte zur Erstellung der Normwerte der fetalen Echokardiographieparameter zu bekommen, wurden bewusst nur Schwangere ohne Vorerkrankungen, ohne Medikamenteneinnahme und geburtshilfliche Risikofaktoren (SIH, PE, E, GDM) aufgenommen. Optimalerweise wären alle gesunde Schwangere, welche sich während des Studienzeitraums zur Entbindung vorgestellt hatten, in die Kontrollkohorte aufgenommen worden, dies war jedoch aufgrund des dafür notwendigen Aufwandes nicht möglich.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Studie gegenüber bisherigen ist das prospektive Längsschnittstudiendesign, welches eine große Anzahl an longitudinalen Doppelmessungen nutzt, um fetale Veränderungen während der Schwangerschaft zu überwachen. Ein weiterer positiver Aspekt stellt die gut definierte SGA-Kohorte mit hoher Teilnehmerzahl (n=149) dar. In vielen anderen Arbeiten wurde die

SGA-Gruppe nicht in Subgruppen (FGR, SGA 3.-10. Perzentile) unterteilt, zudem war die Anzahl der untersuchten Feten deutlich geringer. Überdies erfolgte postnatal eine Gruppenkorrektur, wodurch falsch positive SGA-Feten nicht in der SGA-Kohorte verblieben. Auf diese wichtige Berichtigung wurde in bisherigen Studien verzichtet.

Eine Schwäche der Arbeit war das offene Studiendesign. Es erfolgte keine Verblindung und die Studienärzte kannten die pränatalen Befunde der Studienteilnehmerinnen, den fetalen Zustand und deren Dopplerergebnisse. Somit könnten vor allem geburtshilfliche Entscheidungen in Bezug auf den Entbindungsmodus beeinflusst gewesen sein. Allerdings wussten die bei Geburt anwesenden Ärzt*innen meist nicht über die Entwicklung der fetomaternalen Dopplermessungen Bescheid und wurden somit wahrscheinlich bei der Entscheidungsfindung während der Geburt nicht beeinflusst. Um einen möglichen Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Auswertung der Herzfunktionsparameter zu minimieren, erfolgte eine verblindete offline Analyse der fetalen kardialen Funktion.

Zudem lieferte die Anwendung eines protokollbasierten Managements bei wachstumseingeschränkten Feten deutliche Vorteile, da durch das Risikostratifizierungsprotokoll ein genaues Vorgehen bei Geburt der SGA-Feten vorhanden war.

Zusammenfassung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass SGA-Feten keine erhöhte operative Entbindungsrate haben, wenn sie nach einem Risikostratifizierungsprotokoll überwacht und entbunden werden. Die Anzahl an operativen Entbindungen bei SGA-Feten lag ähnlich niedrig wie bei den Kontrollen. Zudem sollten Mütter mit late-onset-SGA-Feten ermutigt werden vaginal zu entbinden unabhängig von den zerebralen Dopplermessungen.

Überdies erhielten wir durch die Studie einen Wissenszuwachs über den Geburtsausgang von SGA- und FGR-Feten mit spätem Beginn. Die schlechteste CPR- oder mUtA-PI-Messungen kann für die Vorhersage des Outcome von FGR-Feten verwendet werden. Somit könnte bei der Entscheidung zur Geburtseinleitung der schlechteste und nicht wie bisher der z.B. mit 37+0 SSW zuletzt gemessene Doppler benutzt werden.

Die Ergebnisse unterstützen außerdem die These, dass bei SGA-Feten bereits bei milder Plazentainsuffizienz eine fetale kardiovaskuläre Programmierung auftritt, selbst wenn die Dopplermessungen und die Daten zum Geburtsausgang ähnlich denen der Kontrollen sind. Kardiovaskuläre Veränderungen waren bei Feten, die als FGR mit spätem Beginn definiert wurden, ausgeprägter, aber auch in der SGA-Studiengruppe 3.-10. Perzentile wurden bemerkenswerte Unterschiede beobachtet. Sogar nach Adjustierung an das Schätzwicht blieben die Änderungen signifikant. Zur besseren Risikostratifizierung sollte daher bei ausgewählten Feten eine echokardiographische Beurteilung der fetalen Herzfunktion erfolgen. In-utero-Veränderungen des Sphärizitätsindex oder der Ventrikelwanddicken können ein früher Ausdruck pränataler Veränderungen der Herzfunktion sein. Ebenso

sollte das E/A-Verhältnis zur Beurteilung der Ventrikelcompliance und MAPSE/TAPSE bestimmt werden, welche bei SGA-Feten verringert wäre. Zudem bietet der Gewebedoppler eine quantitative Bewertung der diastolischen und systolischen Herzfunktion der SGA-Feten. Signifikant verringerte Myokardgeschwindigkeiten weisen dabei auf eine kardiale Dysfunktion hin. Ein weiterer wichtiger Parameter als Marker einer fetalen Herzfunktionsstörung wäre ein erhöhter Myokardial Performance Index. Überdies zeigt sich eine signifikante Änderung des systolischen und diastolischen Durchmessers der fetalen Aorta bei SGA-Feten, welche im Säuglingsalter signifikant höhere Blutdruckwerte aufweisen können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zur Identifizierung von SGA-Feten neben den fetalen, plazentaren und maternalen Dopplermessungen auch echokardiographische Parameter herangezogen werden sollten.

Ausblick

Die genauen echokardiographischen Herzfunktionsparameter müssen in weiteren Studien/Expertengremien genauer definiert werden. Die Auswirkungen fetaler Programmierung und das Vorhandensein unterschiedlicher kardialer Veränderung bei SGA-Feten legt zudem nahe, dass eine langfristige kardiovaskuläre Nachsorge erforderlich ist, um die fetale kardiovaskuläre Programmierung positiv zu beeinflussen. Eine kardiale Überwachung der SGA-Feten in Form von Blutdruckmessungen in den U-Untersuchungen als frühes Screening bereits ab dem Säuglingsalter sollte diskutiert und in weiteren Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- ACOG & the Society for Maternal-FetalMedicin (2019). Acog practice bulletin no. 204: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 133(2), e97–e109.
- Akolekar, R., Ciobanu, A., Zingler, E., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2019). Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 221(1), 65.e1–65.e18.
- Arduini, D. & Rizzo, G. (1990). Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med*, 18(3), 165–172.
- Barker, D. J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998), 171–174.
- Barker, D. J., Hales, C. N., Fall, C. H., Osmond, C., Phipps, K., & Clark, P. M. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome x): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36(1), 62–67.
- Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298(6673), 564–567.
- Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, 261(5), 412–417.

- Barker, D. J. P., Osmond, C., Forsén, T. J., Kajantie, E., & Eriksson, J. G. (2005). Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, *353*(17), 1802–1809.
- Baschat, A. A., Cosmi, E., Bilardo, C. M., Wolf, H., Berg, C., Rigano, S., Germer, U., Moyano, D., Turan, S., Hartung, J., Bhide, A., Müller, T., Bower, S., Nicolaides, K. H., Thilaganathan, B., Gembruch, U., Ferrazzi, E., Hecher, K., Galan, H. L., & Harman, C. R. (2007). Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, *109*(2 Pt 1), 253–261.
- Baschat, A. A. & Gembruch, U. (2003). The cerebroplacental doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *21*(2), 124–127.
- Baschat, A. A., Gembruch, U., & Harman, C. R. (2001). The sequence of changes in doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *18*(6), 571–577.
- Bilardo, C. M., Wolf, H., Stigter, R. H., Ville, Y., Baez, E., Visser, G. H. A., & Hecher, K. (2004). Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *23*(2), 119–125.
- Ciardulli, A., D'Antonio, F., Caissutti, C., Manzoli, L., Flacco, M. E., Buongiorno, S., Saccone, G., Rosati, P., Lanzone, A., Scambia, G., & Berghella, V. (2021). Fetal brain hemodynamics in pregnancies at term: correlation with gestational age, birthweight and clinical outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *34*(6), 913–919.
- Comas, M., Crispi, F., Cruz-Martinez, R., Martinez, J. M., Figueras, F., & Gratacós, E. (2010). Usefulness of myocardial tissue doppler vs conventional echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction in early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, *203*(1), 45.e1–7.
- Conde-Agudelo, A., Villar, J., Kennedy, S. H., & Papageorgiou, A. T. (2018). Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *52*(4), 430–441.

- Cosmi, E., Visentin, S., Fanelli, T., Mautone, A. J., & Zanardo, V. (2009). Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, *114*(5), 1109–1114.
- Crispi, F., Bijmens, B., Figueras, F., Bartrons, J., Eixarch, E., Le Noble, F., Ahmed, A., & Gratacós, E. (2010). Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*, *121*(22), 2427–2436.
- Crispi, F., Figueras, F., Cruz-Lemini, M., Bartrons, J., Bijmens, B., & Gratacos, E. (2012). Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*, *207*(2), 121.e1–9.
- Crispi, F., Miranda, J., & Gratacós, E. (2018). Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*, *218*(2S), S869–S879.
- Crispi, F., Sepúlveda-Martínez, Á., Crovetto, F., Gómez, O., Bijmens, B., & Gratacós, E. (2020). Main patterns of fetal cardiac remodeling. *Fetal Diagn Ther*, *47*(5), 337–344.
- Crovetto, F., Triunfo, S., Crispi, F., Rodriguez-Sureda, V., Roma, E., Dominguez, C., Gratacos, E., & Figueras, F. (2016). First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *48*(3), 340–348.
- Cruz-Lemini, M., Crispi, F., Valenzuela-Alcaraz, B., Figueras, F., Sitges, M., Bijmens, B., & Gratacós, E. (2016). Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *48*(3), 349–356.
- Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Oros, D., & Gratacos, E. (2011). Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *38*(4), 400–405.
- Cruz-Martínez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Oros, D., & Gratacos, E. (2011). Fetal brain doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol*, *117*(3), 618–626.

- Cruz-Martinez, R., Savchev, S., Cruz-Lemini, M., Mendez, A., Gratacos, E., & Figueras, F. (2015). Clinical utility of third-trimester uterine artery doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *45*(3), 273–278.
- D’Antonio, F., Rizzo, G., Gustapane, S., Buca, D., Flacco, M. E., Martellucci, C., Manzoli, L., Makatsariya, A., Nappi, L., Pagani, G., & Liberati, M. (2020). Diagnostic accuracy of doppler ultrasound in predicting perinatal outcome in pregnancies at term: A prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *99*(1), 42–47.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, *44*(3), 837–845.
- DeVore, G. R., Zaretsky, M., Gumina, D. L., & Hobbins, J. C. (2018). Right and left ventricular 24-segment sphericity index is abnormal in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *52*(2), 243–249.
- Eixarch, E., Meler, E., Iraola, A., Illa, M., Crispi, F., Hernandez-Andrade, E., Gratacos, E., & Figueras, F. (2008). Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *32*(7), 894–899.
- Eriksson, J. G., Osmond, C., Kajantie, E., Forsén, T. J., & Barker, D. J. P. (2006). Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia*, *49*(12), 2853–2858.
- Ferrazzi, E., Bozzo, M., Rigano, S., Bellotti, M., Morabito, A., Pardi, G., Battaglia, F. C., & Galan, H. L. (2002). Temporal sequence of abnormal doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *19*(2), 140–146.
- Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Sanz-Cortes, M., Arranz, A., Illa, M., Botet, F., Costas-Moragas, C., & Gratacos, E. (2011). Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *38*(3), 288–294.

- Figueras, F. & Gardosi, J. (2011). Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 204(4), 288–300.
- Figueras, F. & Gratacós, E. (2014). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 36(2), 86–98.
- Figueras, F., Puerto, B., Martinez, J. M., Cararach, V., & Vanrell, J. A. (2003). Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110(2), 159–163.
- Flatley, C., Greer, R. M., & Kumar, S. (2017). Magnitude of change in fetal cerebroplacental ratio in third trimester and risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50(4), 514–519.
- Ganzevoort, W., Mensing Van Charante, N., Thilaganathan, B., Prefumo, F., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Derks, J. B., Diemert, A., Duvekot, J. J., Ferrazzi, E., Frusca, T., Hecher, K., Marlow, N., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorgiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., Todros, T., Valcamonica, A., Visser, G. H. A., Van Wassenaer-Leemhuis, A., Lees, C. C., & Wolf, H. (2017). How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of truffle study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49(6), 769–777.
- Ghawi, H., Gendi, S., Mallula, K., Zghouzi, M., Faza, N., & Awad, S. (2013). Fetal left and right ventricle myocardial performance index: defining normal values for the second and third trimesters—single tertiary center experience. *Pediatr Cardiol*, 34(8), 1808–1815.
- Ghosh, G. S. & Gudmundsson, S. (2009). Uterine and umbilical artery doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG*, 116(3), 424–430.
- Gluckman, P. D. & Hanson, M. A. (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305(5691), 1733–1736.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Spencer, H. G., & Bateson, P. (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health

- and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci*, 272(1564), 671–677.
- Gómez, O., Figueras, F., Fernández, S., Bennasar, M., Martínez, J. M., Puerto, B., & Gratacós, E. (2008). Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32(2), 128–132.
- Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48(3), 333–339.
- Graupner, O., Ortiz, J. U., Haller, B., Wacker-Gussmann, A., Oberhoffer, R., Kuschel, B., Weyrich, J., Lees, C., & Lobmaier, S. M. (2019). Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. *Arch Gynecol Obstet*, 299(2), 353–360.
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L., & Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 151(3), 333–337.
- Hales, C. N. & Barker, D. J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35(7), 595–601.
- Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303(6809), 1019–1022.
- Hecher, K., Bilardo, C. M., Stigter, R. H., Ville, Y., Hackelöer, B. J., Kok, H. J., Senat, M. V., & Visser, G. H. (2001). Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18(6), 564–570.
- Hernandez-Andrade, E., Benavides-Serralde, J. A., Cruz-Martinez, R., Welsh, A., & Mancilla-Ramirez, J. (2012). Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/a ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther*, 32(1-2), 22–29.

- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho, J. S., Allan, L. D., Chaoui, R., Copel, J. A., DeVore, G. R., Hecher, K., Lee, W., Munoz, H., Paladini, D., Tutschek, B., & Yagel, S. (2013). Iuog practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41(3), 348–359.
- Jo, J. H., Choi, Y. H., Wie, J. H., Ko, H. S., Park, I. Y., & Shin, J. C. (2018). Fetal doppler to predict cesarean delivery for non-reassuring fetal status in the severe small-for-gestational-age fetuses of late preterm and term. *Obstet Gynecol Sci*, 61(2), 202–208.
- Kalafat, E., Ozturk, E., Sivanathan, J., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2019). Longitudinal change in cerebroplacental ratio in small-for-gestational-age fetuses and risk of stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54(4), 492–499.
- Kaya, B., Tayyar, A., Açar, D. K., & Kaya, S. (2019). Comparison of fetal cardiac functions between small-for-gestational age fetuses and late-onset growth-restricted fetuses. *J Perinat Med*, 47(8), 879–884.
- Kehl, S., Dötsch, J., Hecher, K., Schlembach, D., Schmitz, D., Stepan, H., & Gembruch, U. (2017). Intrauterine growth restriction. guideline of the german society of gynecology and obstetrics (s2k-level, awmf registry no. 015/080, october 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 77(11), 1157–1173.
- Khalil, A., Morales-Rosello, J., Khan, N., Nath, M., Agarwal, P., Bhide, A., Papa-georghiou, A., & Thilaganathan, B. (2017). Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol*, 216(6), 606.e1–606.e10.
- Kiserud, T., Ebbing, C., Kessler, J., & Rasmussen, S. (2006). Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28(2), 126–136.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification

- by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1–39.
- Lather, A., Meyer-Wittkopf, M., Stein, W., & Schmidt, S. (2011). [foetal cardiac output and stroke volume—an evaluation by 3d ultrasound]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 215(6), 241–245.
- Law, C. M. & Shiell, A. W. (1996). Is blood pressure inversely related to birth weight? the strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens*, 14(8), 935–941.
- Lawlor, D. A., Ronalds, G., Clark, H., Smith, G. D., & Leon, D. A. (2005). Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*, 112(10), 1414–1418.
- Lees, C., Marlow, N., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Derks, J. B., Duvrekot, J., Frusca, T., Diemert, A., Ferrazzi, E., Ganzevoort, W., Hecher, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorghiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., Thilaganathan, B., Todros, T., van Wassenaer-Leemhuis, A., Valcamonico, A., Visser, G. H. A., & Wolf, H. (2013). Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in europe (truffle). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42(4), 400–408.
- Lobmaier, S. M., Figueras, F., Mercade, I., Perello, M., Peguero, A., Crovetto, F., Ortiz, J. U., Crispi, F., & Gratacós, E. (2014). Angiogenic factors vs doppler surveillance in the prediction of adverse outcome among late-pregnancy small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43(5), 533–540.
- Lobmaier, S. M., Graupner, O., Ortiz, J. U., Haller, B., Ried, C., Wildner, N., Abel, K., Kuschel, B., Rieger-Fackeldey, E., Oberhoffer, R., & Wacker-Gussmann, A. (2021). Perinatal outcome and its prediction using longitudinal fetomaternal doppler follow-up in late onset small for gestational age fetuses - a prospective cohort study. *Ultraschall Med*.
- Martinez-Portilla, R. J., Caradeux, J., Meler, E., Lip-Sosa, D. L., Sotiriadis, A., & Figueras, F. (2020). Third-trimester uterine artery doppler for prediction of

- adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55(5), 575–585.
- Mifsud, W. & Sebire, N. J. (2014). Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*, 36(2), 117–128.
- Miyake, T. (2001). Doppler echocardiographic studies of diastolic cardiac function in the human fetal heart. *Kurume Med J*, 48(1), 59–64.
- Morales-Roselló, J., Khalil, A., Morlando, M., Bhide, A., Papageorghiou, A., & Thilaganathan, B. (2015). Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(2), 156–161.
- Morrow, R. J., Adamson, S. L., Bull, S. B., & Ritchie, J. W. (1989). Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 161(4), 1055–1060.
- Mula, R., Savchev, S., Parra, M., Arranz, A., Botet, F., Costas-Moragas, C., Gratacos, E., & Figueras, F. (2013). Increased fetal brain perfusion and neonatal neurobehavioral performance in normally grown fetuses. *Fetal Diagn Ther*, 33(3), 182–188.
- Nassr, A. A., Abdelmagied, A. M., & Shazly, S. A. M. (2016). Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *J Perinat Med*, 44(2), 249–256.
- Nguyen, T. T. N., Kotani, T., Imai, K., Ushida, T., Moriyama, Y., Kobayashi, T., Niimi, K., Sumigama, S., Yamamoto, E., Vo, V. D., Le, M. T., Le, L. H., Nguyen, D. N., Nguyen, V. Q. H., Truong, Q. V., Cao, N. T., & Kikkawa, F. (2021). Assessment of myocardial performance index in late-onset fetal growth restriction. *Nagoya J Med Sci*, 83(2), 259–268.
- Nuyt, A. M. (2008). Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci (Lond)*, 114(1), 1–17.
- Nwabuobi, C., Gowda, N., Schmitz, J., Wood, N., Pargas, A., Bagiardi, L., Odibo, L., Camisasca-Lopina, H., Kuznicki, M., Sinkey, R., & Odibo, A. (2020). Risk factors for cesarean delivery in pregnancy with small-for-gestational-age fetus undergoing induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55(6), 799–805.

- Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Meler, E., Munmany, M., & Gratacos, E. (2011). Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37(2), 191–195.
- Peixoto, A. B., Bravo-Valenzuela, N. J., Martins, W. P., Tonni, G., Mattar, R., Moron, A. F., Pares, D. B., & Araujo Júnior, E. (2020). Reference ranges for the fetal mitral, tricuspid, and interventricular septum annular plane systolic excursions (mitral annular plane systolic excursion, tricuspid annular plane systolic excursion, and septum annular plane systolic excursion) between 20 and 36 + 6 weeks of gestation. *J Perinat Med*, 48(6), 601–608.
- Pérez-Cruz, M., Cruz-Lemini, M., Fernández, M. T., Parra, J. A., Bartrons, J., Gómez-Roig, M. D., Crispi, F., & Gratacós, E. (2015). Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46(4), 465–471.
- Plagemann, A., Harder, T., Schellong, K., Rodekamp, E., & Dudenhausen, J. W. (2008). Fetale Programmierung bei intrauteriner Milieustörung – grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 48(4), 215–224.
- Prior, T., Mullins, E., Bennett, P., & Kumar, S. (2013). Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol*, 208(2), 124.e1–6.
- Rizzo, G., Arduini, D., Romanini, C., & Mancuso, S. (1988). Doppler echocardiographic assessment of atrioventricular velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*, 95(1), 65–69.
- Rodríguez-López, M., Cruz-Lemini, M., Valenzuela-Alcaraz, B., Garcia-Otero, L., Sitges, M., Bijmens, B., Gratacós, E., & Crispi, F. (2017). Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50(2), 207–214.
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Kukla, L., Švancara, J., Riitta-Järvelin, M., Taanila, A., Saurel-Cubizolles, M.-J., Lioret, S., Bakoula, C., Veltsista, A., Porta, D., Forastiere, F., van Eijsden, M., Vrijkotte, T. G. M., Eggesbø, M., White, R. A.,

- Barros, H., Correia, S., Vrijheid, M., Torrent, M., Rebagliato, M., Larrañaga, I., Ludvigsson, J., Olsen Faresjö, Å., Hryhorczuk, D., Antipkin, Y., Marmot, M., & Pikhart, H. (2015). Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a drivers meta-analysis of 12 european cohorts. *J Epidemiol Community Health*, *69*(9), 826–833.
- Sabdia, S., Greer, R. M., Prior, T., & Kumar, S. (2015). Predicting intrapartum fetal compromise using the fetal cerebro-umbilical ratio. *Placenta*, *36*(5), 594–598.
- Savchev, S., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Illa, M., Botet, F., & Gratacos, E. (2012). Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *39*(3), 299–303.
- Savchev, S., Figueras, F., Sanz-Cortes, M., Cruz-Lemini, M., Triunfo, S., Botet, F., & Gratacos, E. (2014). Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*, *36*(2), 99–105.
- Schneider, S. (2013). The international standard classification of education 2011. *Comparative Social Research*, *30*, 365–379.
- Sehgal, A., Skilton, M. R., & Crispi, F. (2016). Human fetal growth restriction: a cardiovascular journey through to adolescence. *J Dev Orig Health Dis*, *7*(6), 626–635.
- Senat, M. V., Schwärzler, P., Alcais, A., & Ville, Y. (2000). Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *16*(1), 19–24.
- Severi, F. M., Bocchi, C., Visentin, A., Falco, P., Cobellis, L., Florio, P., Zagonari, S., & Pilu, G. (2002). Uterine and fetal cerebral doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *19*(3), 225–228.
- Severi, F. M., Rizzo, G., Bocchi, C., D'Antona, D., Verzuri, M. S., & Arduini, D. (2000). Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther*, *15*(1), 8–19.

- Skilton, M. R., Evans, N., Griffiths, K. A., Harmer, J. A., & Celermajer, D. S. (2005). Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, *365*(9469), 1484–1486.
- Soothill, P. W., Bobrow, C. S., & Holmes, R. (1999). Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *13*(4), 225–228.
- Stepan, H., Kuse-Föhl, S., Klockenbusch, W., Rath, W., Schauf, B., Walther, T., & Schlembach, D. (2015). Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. guideline of dggg (s1-level, awmf registry no. 015/018, december 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, *75*(9), 900–914.
- Stergiotou, I., Crispi, F., Valenzuela-Alcaraz, B., Cruz-Lemini, M., Bijmens, B., & Gratacos, E. (2014). Aortic and carotid intima-media thickness in term small-for-gestational-age newborns and relationship with prenatal signs of severity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *43*(6), 625–631.
- Torrance, H. L., Bloemen, M. C. T., Mulder, E. J. H., Nikkels, P. G. J., Derks, J. B., de Vries, L. S., & Visser, G. H. A. (2010). Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *36*(2), 171–177.
- Tsyvian, P., Malkin, K., Artemieva, O., & Wladimiroff, J. W. (1998). Assessment of left ventricular filling in normally grown fetuses, growth-restricted fetuses and fetuses of diabetic mothers. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *12*(1), 33–38.
- Tulzer, G., Khowsathit, P., Gudmundsson, S., Wood, D. C., Tian, Z. Y., Schmitt, K., & Huhta, J. C. (1994). Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr*, *153*(3), 151–154.
- Turan, O. M., Turan, S., Gungor, S., Berg, C., Moyano, D., Gembruch, U., Nicolaides, K. H., Harman, C. R., & Baschat, A. A. (2008). Progression of doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *32*(2), 160–167.
- Turkyilmaz, G., Turkyilmaz, S., & Uygur, L. (2022). Fetal cardiac alterations in the late-onset growth-restricted fetuses: A prospective case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*, *48*(2), 373–378.

- Valenzuela-Alcaraz, B., Crispi, F., Cruz-Lemini, M., Bijnens, B., García-Otero, L., Sitges, M., Balasch, J., & Gratacós, E. (2017). Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *50*(1), 63–70.
- Veglia, M., Cavallaro, A., Papageorgiou, A., Black, R., & Impey, L. (2018). Small-for-gestational-age babies after 37 weeks: impact study of risk-stratification protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *52*(1), 66–71.
- Vergani, P., Roncaglia, N., Andreotti, C., Arreghini, A., Teruzzi, M., Pezzullo, J. C., & Ghidini, A. (2002). Prognostic value of uterine artery doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol*, *187*(4), 932–936.
- Visentin, S., Londero, A. P., Calanducci, M., Grisan, E., Bongiorno, M. C., Marin, L., & Cosmi, E. (2019). Fetal abdominal aorta: Doppler and structural evaluation of endothelial function in intrauterine growth restriction and controls. *Ultraschall Med*, *40*(1), 55–63.
- Voigt, M., Rochow, N., Schneider, K. T. M., Hagenah, H.-P., Scholz, R., Hesse, V., Wittwer-Backofen, U., Straube, S., & Olbertz, D. (2014). [new percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, *218*(5), 210–217.
- Vollgraff Heidweiller-Schreurs, C. A., De Boer, M. A., Heymans, M. W., Schoonmade, L. J., Bossuyt, P. M. M., Mol, B. W. J., De Groot, C. J. M., & Bax, C. J. (2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *51*(3), 313–322.
- Wacker-Gussmann, A., Engelhard, J., Oberhoffer-Fritz, R., Schopen, J., Ewert, P., Ortiz, J. U., Haller, B., Graupner, O., & Lobmaier, S. M. (2022). Cardiovascular outcome of former late-onset small-for-gestational-age children at 1 year of age: Curiosa study. *Arch Gynecol Obstet*, *306*(5), 1455–1461.
- Zhang, L., Han, J., Zhang, N., Li, Z., Wang, J., Xuan, Y., Kagan, K. O., Wu, Q., & Sun, L. (2019). Assessment of fetal modified myocardial performance index

in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Echocardiography*, 36(6), 1159–1164.