

Technische Universität München  
TUM School of Medicine and Health

# Fetale kardiale Funktion

Referenzwerte im 3. Trimenon

Nadia Katharina Böss

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: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Silvia Lobmaier
2. Priv.-Doz. Dr. Annette Wacker-Gußmann

Die Dissertation wurde am 12.08.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.11.2024 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1.	Rolle der Sonografie . . . . .	7
1.1.1.	Detektion von angeborenen Herzfehlern und Bedeutung der fetalen Echokardiografie . . . . .	9
1.1.2.	Indikationen für die fetale Echokardiografie . . . . .	10
1.2.	Kardiales Remodeling . . . . .	11
1.2.1.	Wachstumsrestriktion . . . . .	12
1.2.2.	Gestationsdiabetes . . . . .	13
1.3.	Fetaler Kreislauf . . . . .	14
1.4.	Fetale Kardiophysiologie . . . . .	15
1.4.1.	Myokardfunktion . . . . .	15
1.4.2.	Der Herzzyklus . . . . .	19
1.5.	Zielsetzung . . . . .	19
<b>2.</b>	<b>Methodik</b>	<b>21</b>
2.1.	Datenerhebung . . . . .	21
2.2.	Fetale Ultraschalluntersuchung . . . . .	23
2.3.	Fetomaternaler Doppler . . . . .	23
2.3.1.	Dopplersonografie der Arteriae uterinae . . . . .	23
2.3.2.	Arteria umbilicalis . . . . .	24
2.3.3.	Cerebro-plazentare Ratio . . . . .	25

2.4.	Fetale Aorta abdominalis . . . . .	25
2.4.1.	Fetale Intima media . . . . .	26
2.5.	Fetale funktionelle Echokardiografie . . . . .	26
2.5.1.	Kardiomorphometrie . . . . .	26
	Abdomineller Situs . . . . .	27
	Vierkammerblick . . . . .	28
	Fünfkammerblick . . . . .	29
	Drei-Gefäß-Blick . . . . .	29
2.5.2.	Systolische Herzfunktion . . . . .	31
	Schlagvolumen und Herzzeitvolumen . . . . .	31
	Longitudinale ventrikuläre Funktion . . . . .	32
	Systolische Klappengeschwindigkeiten . . . . .	32
	Akzelerations- und Dezelerationszeiten . . . . .	33
2.5.3.	Diastolische Herzfunktion . . . . .	34
	E/A-Verhältnis . . . . .	34
	E'/A'-Verhältnis . . . . .	35
	E/E'-Verhältnis . . . . .	35
2.5.4.	Globale Herzfunktion . . . . .	35
2.5.5.	Übersicht . . . . .	36
2.6.	Statistische Auswertung . . . . .	37
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1.	Kohortenbeschreibung . . . . .	39
3.1.1.	Sozioökonomischer Status . . . . .	40
3.1.2.	Risikofaktoren . . . . .	40
3.2.	Geburtsoutcome . . . . .	42
3.3.	Fetale Biometrie . . . . .	45
3.4.	Fetomaternales Gefäßsystem . . . . .	47
3.5.	Fetale Aorta . . . . .	47

3.6.	Fetale Echokardiografie . . . . .	50
3.6.1.	Kardiomorpometrie . . . . .	50
3.6.2.	Systolische Herzfunktion . . . . .	53
3.6.3.	Diastolische Herzfunktion . . . . .	62
3.6.4.	Globale Herzfunktion . . . . .	66
3.6.5.	Regressionsgleichungen . . . . .	68
3.7.	Reproduzierbarkeit . . . . .	70
3.7.1.	Fetale Aorta . . . . .	70
3.7.2.	Kardiomorphometrie . . . . .	72
3.7.3.	Systolische Funktion . . . . .	73
3.7.4.	Diastolische Funktion . . . . .	73
3.7.5.	Globale Funktion . . . . .	73
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>75</b>
4.1.	Vergleich mit Literatur . . . . .	75
4.1.1.	Fetale Aorta . . . . .	75
4.1.2.	Kardiomorphologie . . . . .	76
4.1.3.	Systolische Herzfunktion . . . . .	78
4.1.4.	Diastolische Herzfunktion . . . . .	82
4.1.5.	Globale Herzfunktion . . . . .	83
4.2.	Stärken und Limitierungen . . . . .	84
4.3.	Reproduzierbarkeit . . . . .	86
4.4.	Modellauswahl . . . . .	87
4.5.	Ausblick . . . . .	88
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>91</b>
5.1.	Ziel . . . . .	91
5.2.	Einleitung . . . . .	91
5.3.	Material und Methoden . . . . .	91
5.4.	Ergebnisse . . . . .	92

5.5. Schlussfolgerung . . . . .	93
<b>I. Literatur</b>	<b>95</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>111</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis</b>	<b>113</b>
<b>IV. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>115</b>
<b>VI. Appendix</b>	<b>119</b>
VI.1. Tests auf Normalverteilung . . . . .	119
VI.2. Modelanpassung nach dem korrigierten Aikaike Information Criterion .	119
VI.3. T-Test . . . . .	120
<b>VII. Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>125</b>
<b>VIII. Publikationen und Kongressbeiträge</b>	<b>127</b>
<b>IX. Danksagung</b>	<b>129</b>



# 1. Einleitung

## 1.1. Die Bedeutung der Sonografie in der Schwangerenvorsorge

Ultraschalluntersuchungen nehmen heutzutage einen großen Stellenwert in der Vorsorge und Überwachung der Schwangerschaft ein. Dank technischer Fortschritte können nicht nur Größe, Gewicht, Geschlecht und Lage des heranwachsenden Kindes bestimmt werden, sondern auch die einzelnen fetalen Organe detailgenau untersucht werden (Merz et al., 2012; von Kaisenberg et al., 2016). Der gemeinsame Bundesausschuss über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung hat in seinen Richtlinien drei Ultraschallvorsorgeuntersuchungen festgelegt<sup>1</sup>. Die Ultraschall-Screenings mittels B-Bild-Sonografie finden zu folgenden Zeitpunkten statt (siehe Tabelle 1.1):

<sup>1</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL\\_2023-09-28\\_iK-2023-12-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL_2023-09-28_iK-2023-12-19.pdf) (Abgerufen am 29.07.2024)

**Tabelle 1.1.:** Screeninguntersuchungen nach Mutterschaftsrichtlinien

Screening	SSW	Fokus der Untersuchung
1	8+0 bis 11+6	Bestimmung des Gestationsalters, Erkennung von Mehrlingsschwangerschaften, Biometrie
2	18+0 bis 21+6	Biometrie (ohne/mit systematischer Untersuchung der Morphologie), Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen
3	28+0 bis 31+6	Biometrie, Kontrolle der Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen

Der Fokus des ersten Screenings liegt vor allem auf der sicheren Bestimmung des Schwangerschaftsalters mittels der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) und der Ausschluss einer extrauterinen Schwangerschaft. Außerdem wird festgestellt, ob es sich um eine Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft handelt. Bei Auffälligkeiten können weiterführende Untersuchungen veranlasst werden. Ein Screening auf Trisomie 21 mittels Nackenfalten-Messung und ergänzend Bestimmung von PAPP-A und freiem beta-hCG im mütterlichen Serum ist kein Bestandteil der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnostik, kann jedoch zwischen der Schwangerschaftswoche (SSW) 11+0 bis 13+6 optional ergänzt werden (Zimmermann et al., 1996).

Im zweiten Screening gibt es die Option, eine Biometrie ohne oder mit systematischer Untersuchung der Organmorphologie durchzuführen. Zudem kann auch ein spezieller Fehlbildungsausschluss nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) erfolgen. Indikationen hierfür sind unter anderem auffällige Befunde in den vorangegangenen Untersuchungen, Beurteilung fetaler Anomalien hinsichtlich ihrer Ausprägung und der Prognoseeinschätzung, die Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik und der gezielte Ausschluss oder Nachweis fetaler Anomalien und Entwicklungsstörung bei Vorliegen von maternalen oder fetalen Risikofaktoren (Merz et al., 2012). In jedem Fall erfolgt zunächst die Bestimmung des biparietalen Kopfdurchmessers, des Abdomenumfangs und der Femurlänge. Mithilfe dieser Werte kann ein Schätzwert berechnet werden. Die biometrischen Messwerte und das Schätzwert werden mit vorliegenden Normwerten verglichen, um zu beurteilen, ob sich der Fetus zeitgerecht entwickelt. Des Weiteren werden die Fruchtwassermenge, die körperliche Entwicklung und die Plazentalokalisation und -struktur beurteilt. Die erweiterte Screeninguntersuchung wird durch besonders qualifizierte Untersucher\*innen durchgeführt. Hierzu erfolgt zusätzlich die systematische Beurteilung der Körper- und Organmorphologie. Das fetale Herz wird hinsichtlich der korrekten Position im Thorax, Arrhythmien im Untersuchungszeitraum und Auffälligkeiten im Vier-Kammer-Blick beurteilt. Darüber hinaus kann ein Fehlbildungsausschluss (FBA) durch speziell qualifizierte Pränataldiagnostiker\*innen erfolgen. Die International Society

of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) empfiehlt die fetale Echokardiografie zur Detektion von angeborenen Herzfehlern (Carvalho et al., 2013).

Die letzte Screeninguntersuchung im 3. Trimenon fokussiert sich schließlich erneut auf die Bestimmung der Biometrie, um die zeitgerechte Entwicklung zu dokumentieren. Zudem erfolgt eine Beurteilung der Kindslage im Uterus.

Dopplersonografische Untersuchungen werden gemäß der Mutterschaftsleitlinien bei speziellen Indikationen wie beispielsweise bei V.a. fetale Wachstumsrestriktion (FGR), Organfehlbildungen, fetale Herzrhythmusstörungen, Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum oder auffälliger Anamnese bezüglich intrauterinem Fruchttod (IUFT), fetaler Wachstumsrestriktion und Z.n. (Prä-)Eklampsie in vorangegangenen Schwangerschaften empfohlen.

Zusammengefasst dient die fetale Biometrie und sonomorphologische Untersuchung der inneren Organe bislang hauptsächlich der Detektion von Anomalien, welche oftmals mit Chromosomenaberrationen assoziiert sind (Petrovic et al., 2022). Zudem ermöglicht eine frühzeitige Diagnostik eine Optimierung der Betreuung während der Schwangerschaft, die Auswahl des Geburtszentrums und der eventuell erforderlichen Behandlung des Kindes nach der Geburt.

### **1.1.1. Detektion von angeborenen Herzfehlern und Bedeutung der fetalen Echokardiografie**

Angeborene Herzfehler stellen die häufigsten Organanomalien dar. In der PAN-Studie (= Praevalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) stellten Lindinger et al. (2010) fest, dass 1,08% aller Neugeborenen in Deutschland einen Herzfehler aufweisen. Andere Schätzungen reichen von 6-50 Herzfehlern pro 1000 Lebendgeburten, je nachdem, welche Fehlbildungen inkludiert werden und in welchen Kohorten die Untersuchung durchge-

führt wurde (Yagel et al., 2018). Die häufigsten Fehlbildungen, welche in der PAN-Studie festgestellt wurden waren Ventrikelseptumdefekte, gefolgt von Vorhofseptumdefekten, valvulären Pulmonalstenosen, einem persistierenden Ductus arteriosus sowie Aortenisthmusstenosen. 12.0% der angeborenen Herzfehler wurden als schwer eingestuft. Hierunter wurden u.a. die zyanotischen Herzfehler wie die Fallot'sche Tetralogie, die Transposition der großen Arterien und das hypoplastische Linksherzsyndrom gezählt (Lindinger et al., 2010). Diese schweren Herzfehler können nur durch besonders qualifizierte Untersucher\*innen bereits in der Frühschwangerschaft erkannt werden (Gembruch et al., 2013). Hierbei liegt der Fokus jedoch hauptsächlich auf der Herzanatomie und Doppleruntersuchung, um die Flussmuster darzustellen. Eine detaillierte Untersuchung der Herzfunktion mit einem standardisierten Ablauf, wie sie in der Erwachsenenkardiologie üblich ist (Hagendorff, 2008), erfolgt bislang nicht regelhaft. Die Durchführung der fetalen funktionellen Echokardiografie ist also derzeit kein fester Bestandteil der Vorsorge und findet in der Regel nur in hochspezialisierten Zentren bei gezielten Fragestellungen und speziellen Indikationen (siehe Kapitel 1.1.2) statt.

Um pathologische Veränderungen der Herzfunktion frühzeitig erkennen zu können, ist die Definition von Normwerten in einem gesunden Kollektiv unabdingbar.

### **1.1.2. Indikationen für die fetale Echokardiografie**

Die Durchführung einer fetalen Echokardiografie wird bei Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für fetale Herzanomalien empfohlen. Maternale Risikofaktoren sind beispielsweise eine positive Familienanamnese bezüglich angeborener Herzfehler, ein pathologischer Doppler des Ductus venosus, metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I, virale Infektionen, Autoimmunerkrankungen, genetisch bedingte Krankheiten (z.B. Marfansyndrom) und die Exposition zu teratogenen Substanzen oder Prostaglandinen (vgl. Lee et al., 2008). Fetale Risikofaktoren für das Vorliegen einer Anomalie des Herzkreislaufsystems sind beispielsweise Chromosomenabberationen, fetale Arrhythmien, Pleuraergüsse, fetaler Hydrops, Organfehlbildungen, fetaler Wachtumsrestriktion (Fetal Growth Restriction), Mehrlingsschwangerschaften oder Auffälligkeiten bei der Untersuchung des

fetalen Herzkreislaufsystems wie beispielsweise eine abnorme Lage des Herzens, Septumdefekte oder das Vorliegen einer Kardiomegalie (vgl. Chaubal & Chaubal, 2009; Lee et al., 2008; Rychik et al., 2004). Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren ist eine differenzierte fetale Echokardiografie empfehlenswert.

## 1.2. Kardiales Remodeling und fetale Programmierung

Mittlerweile ist bekannt, dass es bei verschiedenen Krankheitsbildern zu einem kardialen Remodeling kommt. Der Begriff des kardialen Remodeling wird in der Kardiologie verwendet, um die Anpassung des Herzens an Schädigungen wie beispielsweise durch einen Myokardinfarkt zu beschreiben. Diese Anpassung kann sich durch eine Veränderung der Größe, der Masse, der Geometrie und der Funktion des Herzens zeigen (Azevedo et al., 2016). Ebenso kann es bereits pränatal zu einem kardialen Remodeling kommen, da das fetale Herz eine zentrale Rolle in der Anpassung an ungünstige Bedingungen im Mutterleib spielt (Crispi et al., 2020). Üblicherweise resultiert eine derartige Veränderung des Herzens in einer kardialen Dysfunktion, welche im schlimmsten Fall zu einer kardialen Dekompensation führen kann. Kardiales Remodeling während der Entwicklung des fetalen Herzens bezieht sich vor allem auf die Anpassung des fetalen Herzens an veränderte physiologische Bedingungen im fetomaternalen Kreislaufsystem (Andrés-Delgado & Mercader, 2016). Diese Veränderungen sind jedoch über lange Zeit so gering, dass sie initial nicht als Zeichen der Herzinsuffizienz oder Herzhypertrophie bei der morphologischen Untersuchung des Herzens auffallen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine intrauterine Adaptation an Umwelteinflüsse wie beispielsweise eine Mangelversorgung und fetaler Stress zu einer Anpassung von Organfunktionen und der Stoffwechselregulation führen kann. Diese sogenannte fetale Programmierung führt auf epigenetischer, zellulärer und funktionell-regulatorischer Ebene im Erwachsenenalter zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einer gestörten Glucosetoleranz (vgl. Barker, 1999; Crispi et al., 2012;

Schleußner & Schneider, 2007).

### 1.2.1. Wachstumsrestriktion

Die Wachstumsrestriktion ist eine sehr häufige Komplikation, welche 7-10% aller Schwangerschaften betrifft (Crispi et al., 2018). Hierbei wird je nach Ausprägung der Wachstumsverzögerung zwischen Small For Gestational Age (SGA) und Fetal Growth Restriction (FGR) unterschieden. SGA wird durch die World Health Organisation (WHO) definiert als ein Schätz- bzw. Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile im Vergleich zu einer geschlechtsspezifischen Referenzpopulation (de Onis & Habicht, 1996). Bei SGA-Feten liegen jedoch keine abnormen Doppler-Werte vor (Crispi et al., 2012). Die FGR wird nochmals unterteilt in eine frühe (early onset) FGR und eine späte (late onset) FGR. Eine frühe FGR liegt definitionsgemäß dann vor, wenn sich bis zur 32. Schwangerschaftswoche eine deutliche Wachstumsverzögerung mit einem Abdomenumfang (AU), einem Schätzwert  $< 3$ . Perzentile oder einem fehlenden enddiastolischen Blutfluss in der Umbilikalarterie zeigt. Alternativ kann die Diagnose einer frühen FGR gestellt werden, wenn der AU oder das Schätzwert unter der 10. Perzentile liegen und gleichzeitig der Pulsatility Index (PI) der Arteriae uterinae oder der Umbilikalarterie über der 95. Perzentile liegt (Gordijn et al., 2016). Die späte FGR liegt dann vor, wenn ab der 32. Schwangerschaftswoche der AU oder das Schätzwert unter der 3. Perzentile liegen oder der AU oder das Schätzwert unter der 10. Perzentile liegen und der AU oder das Schätzwert mehr als zwei Quartilen auf den Wachstumstabellen abfallen oder die Cerebro-plazentare Ratio (CPR) unter der 5. Perzentile oder der PI der Arteria umbilicalis über der 95. Perzentile liegen (vgl. Gordijn et al., 2016). Die frühe FGR wird meist durch eine Plazentainsuffizienz verursacht und ist häufig mit Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit assoziiert. Bei der späten FGR fällt die Plazentainsuffizienz oft milder aus. Dennoch sind auch hier schlechtere perinatale Outcomes und Langzeitauswirkungen beschrieben worden (Crispi et al., 2018).

Bei wachstumsrestringierten Feten kommt es im Rahmen des kardialen Remodeling zu einer Anpassung der Herzfunktion an die reduzierte Blutversorgung durch die Plazenta

(Crispi et al., 2020). So konnten Crispi et al. (2010) zeigen, dass FGR-Feten eine veränderte Herzform mit vergrößertem Querdurchmesser und einer kugelförmigeren Form als in der Kontrollgruppe aufweisen. Verbunden damit konnte ein reduziertes Schlagvolumen sowie eine kompensatorisch erhöhte Herzfrequenz beobachtet werden. Des Weiteren konnten Crispi et al. (2012) in einer weiteren Untersuchung der mittlerweile 3-6 Jahre alten Kinder nachweisen, dass auch postnatal noch die Veränderungen der Herzform bestanden. Zudem zeigte sich bei der SGA und FGR-Kohorte ein erhöhtes Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Verdickung des linken Ventrikels sowie Zeichen der diastolischen Dysfunktion im Vergleich zu einer nicht wachstumsrestringierten Kontrollpopulation. Ferner wiesen die ehemaligen FGR-Kinder eine signifikant reduzierte longitudinale Myokardbeweglichkeit auf.

In unserem Studienkollektiv zeigten sich für die SGA-Population unter anderem erhöhte Werte für die relative rechte und linke Ventrikelwanddicke, die linksventrikuläres E/A-Verhältnis, den linksventrikulären Myocardial Performance Index sowie eine schlechtere longitudinale ventrikuläre Funktion, einen reduziertes Herzzeitvolumen links sowie eine erniedrigte Aortendistensibilität (Lobmaier et al., 2024). Auch postnatal lassen sich bleibende Veränderungen der Herzfunktion in diesem Kollektiv feststellen. So konnte durch unser Studienkollektiv gezeigt werden, dass SGA-Feten im ersten Lebensjahr signifikant höhere Blutdruckwerte aufwiesen als ein gesundes Kontrollkollektiv (Wacker-Gussmann et al., 2022).

### 1.2.2. Gestationsdiabetes

Kardiales Remodeling konnte in mehreren Studien auch bei Auftreten von Gestationsdiabetes (GDM) nachgewiesen werden. So zeigte Rizzo et al. (2020), dass bei Vorliegen eines GDM ein kardiales Remodeling mit Verminderung des rechtsventrikulären Sphärizitätsindex zu beobachten ist. Zudem konnte in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen der Ausprägung dieses kardiale Remodeling mit dem glykämischen Index der Mutter gezeigt werden, welches jedoch nicht von den Werten des fetomaternalen Dopplers abhängt. Des Weiteren

stellten Wang et al. (2021) fest, dass bei Gestationsdiabetes Zeichen der biventrikulären systolischen Dysfunktion und eine rundere Herzform als in einem gesunden Kontrollkollektiv auftraten. Bravo-Valenzuela et al. (2021) konnten signifikante Unterschiede in funktionalen Parametern wie Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE) und linksventrikulärem Herzzeitvolumen (HZV) zwischen einer Gruppe von Schwangeren mit Gestationsdiabetes und einer Kontrollgruppe zeigen. In einer Metaanalyse wiesen Depla et al. (2021) nach, dass sowohl vorbestehender Diabetes mellitus als auch GDM mit fetaler Herzmuskelhypertrophie, diastolischer Dysfunktion und reduziertem Myocardial Performance Index (MPI) assoziiert sind.

### 1.3. Fetaler Kreislauf

Zur Beurteilung der fetalen Kardiomorphologie und Herzfunktion ist die Kenntnis der Besonderheiten des pränatalen Kreislaufs unerlässlich. Vorgeburtlich bestehen drei wichtige Kurzschlussverbindungen (Shunts), um die Sauerstoffversorgung sicherzustellen (siehe Abbildung 1.1). Die Anreicherung des fetalen Blutes mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt über die Plazenta. Das beladene Blut erreicht den Fetus über die Vena umbilicalis, welche über den Nabel in Richtung Pfortader zieht. Ein geringer Teil des Blutes gelangt über das Pfortadersystem in die Leber, der größte Teil wird über den Ductus venosus arantii direkt zur Vena cava inferior geleitet. Von dort gelangt das Blut in das rechte Herz. Nach Mündung des sauerstoffreichen Blutes in die Vena cava inferior bzw. den rechten Vorhof findet eine Durchmischung mit sauerstoffarmem Blut statt. Da die fetale Lunge mit Fruchtwasser und Alveolarflüssigkeit gefüllt ist, herrscht in den Lungengefäßen ein hoher Widerstand. Aus diesem Grund fließt das oxygenierte Blut unter Umgehung des Lungenkreislaufs über zwei Kurzschlüsse in den Körperkreislauf. Zum einen strömt das Blut durch das Foramen ovale direkt in das linke Herz und von dort aus weiter in den Körperkreislauf. Die Organe mit dem höchsten Sauerstoffverbrauch (Herz und Gehirn) erhalten somit das Blut mit dem höchsten Sauerstoffgehalt, nämlich circa 65%. Zum anderen fließt angereichertes, jedoch insgesamt etwas sauerstoffärmeres Blut mit einer Sättigung

von etwa 55% vom rechten Vorhof in die rechte Herzkammer und verlässt diese wieder über den Truncus pulmonalis und anschließend über den Ductus arteriosus botalli unter Umgehung des Lungenkreislaufs in die Aorta und danach weiter in den Körperkreislauf. Zusammengefasst versorgt der linke Ventrikel also vorrangig die obere Körperhälfte mit den lebenswichtigen Organen Herz und Gehirn, der rechte Ventrikel hingegen die Abdominalorgane und die unteren Extremitäten (vgl. Herberg, 2015).

Das im Vergleich zum postnatalen Kreislauf schlechte Sauerstoffangebot wird einerseits durch einen erhöhten Hämoglobingehalt (ca. 18 g/dl) sowie andererseits durch das fetale Hämoglobin (HbF) kompensiert, welches Sauerstoff mit einer höheren Affinität als adultes Hämoglobin bindet. Somit resultiert ein ähnlicher Sauerstoffgehalt wie bei einem Erwachsenen (vgl. Klinker, 2010, S. 580-583). Nach Abgabe von Sauerstoff und Nährstoffen gelangt das sauerstoffarme Blut zu einem Teil wieder über die paarigen Arteriae umbilicales in die Plazenta (vgl. Aumüller et al., 2020, S. 118).

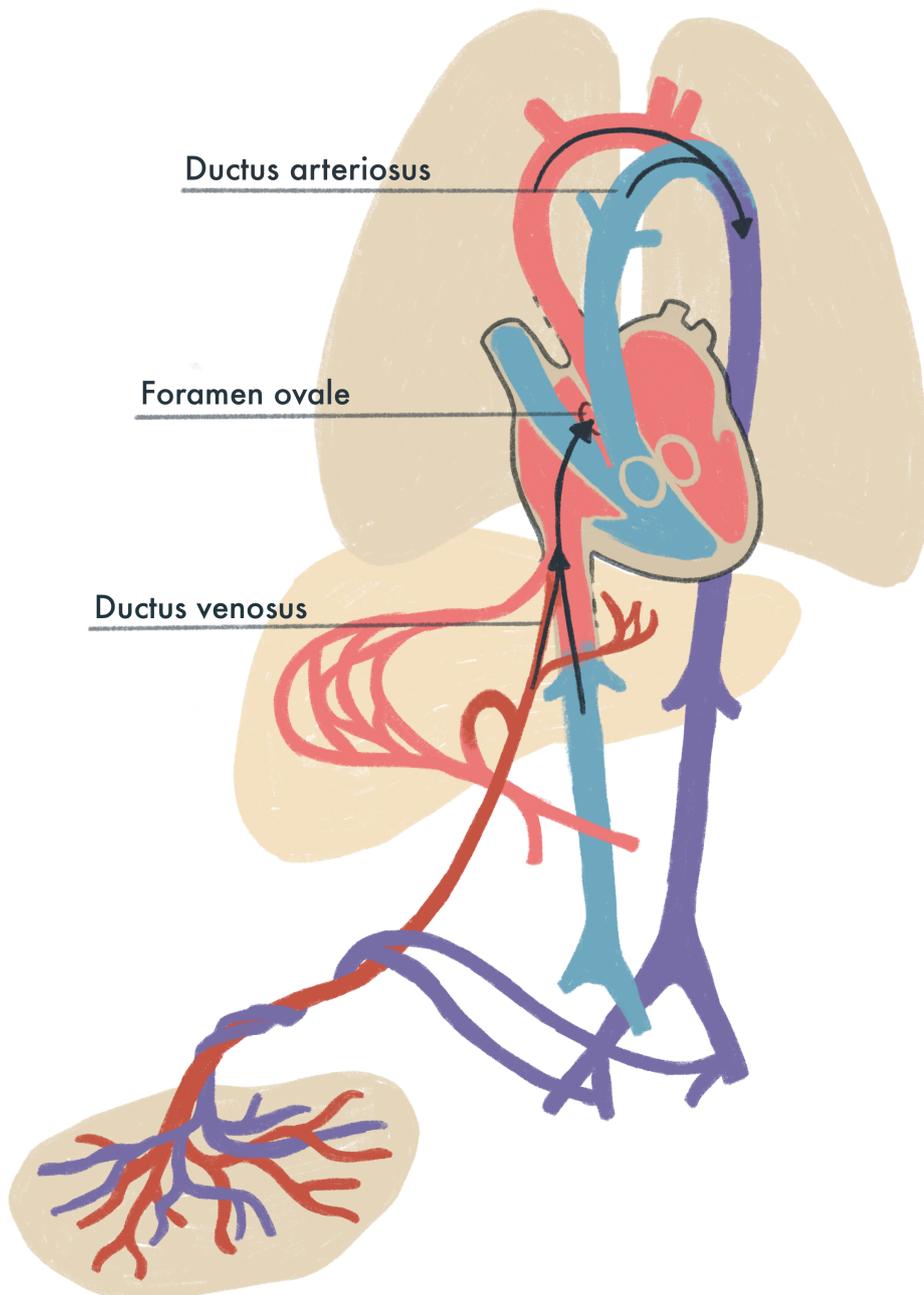
## 1.4. Fetale Kardiophysiologie

Um die Beurteilung der Herzfunktion durchzuführen, ist ein Verständnis der physiologischen Vorgänge während des Herzzyklus notwendig. Das kardiovaskuläre System des Feten unterscheidet sich aufgrund der anatomischen und physiologischen Verhältnisse von dem des Neugeborenen.

### 1.4.1. Myokardfunktion

Die Funktion des Myokards wird durch mehrere, veränderliche Komponenten bestimmt, die in komplexer Weise miteinander zusammenhängen. Hierzu zählen die Kontraktilität, die Vor- und Nachlast und die Herzfrequenz (Klugman & Berger, 2016). Durch diese Faktoren können sich die Form des Herzens sowie dessen Funktion dynamisch verändern (Crispi et al., 2013).

Die myokardiale Kontraktilität wird quantifiziert, indem die Bewegung oder Deformation



**Abbildung 1.1.:** Shuntverbindungen im fetalen Kreislaufsystem (Illustration von Aimée Wildner, 2023)

des Herzmuskelgewebes mittels Ultraschall gemessen wird. Dies kann mithilfe von Gewebedoppler als 1-Punkt-Verfahren erfolgen, indem die Verschiebung und Geschwindigkeit des Gewebes während der Systole gemessen wird (Bijnens et al., 2012). Die Veränderung der Länge oder des Durchmessers eines Herzsegments wird als Deformation bezeichnet. Die Herzmuskelfasern sind in einem komplexen dreidimensionalen Muster angelegt und befinden sich nicht nur in einer longitudinalen Anordnung, sondern liegen auch strahlenförmig und ringförmig im Gewebe verteilt (Anderson et al., 2009). Diese Anordnung beeinflusst ebenfalls die Beweglichkeit und Deformation des Herzens und kann mittels komplexer Strain-Analyse (Graupner et al., 2022) oder anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. Kardio-MRT erfasst werden. Nishitani et al. (2020) konnten mittels MRT-Bildgebung zeigen, dass die Architektur des Herzmuskelgewebes bei menschlichen Embryonen bereits in der frühen Schwangerschaft ab der 8. SSW angelegt ist.

Volumen- und Druckbelastung wirken sich ebenfalls auf die Herzfunktion aus und werden durch Vor- und Nachlast beschrieben. Die Vorlast wird definiert durch alle Kräfte, die zu einer passiven Dehnung der kontraktilen Muskelfasern der Ventrikelwand am Ende der Diastole führen (Norton, 2001). Unter physiologischen Bedingungen entspricht dies der enddiastolischen Wandspannung des Ventrikelmyokards (Fukuta & Little, 2008). Die Vorlast wird vor allem durch ein gesteigertes Blutvolumen erhöht, welches beispielsweise bei gesteigertem venösen Rückstrom auftritt. Die Nachlast wiederum wird definiert durch alle Faktoren, die eine Belastung der Ventrikelwand oder -spannung während der Systole hervorrufen (Norton, 2001). Hierbei handelt es sich also überwiegend um eine Druckbelastung. Dieser Druck kann unter anderem durch einen erhöhten systemischen Blutdruck, eine Aortenklappen- oder Pulmonalklappenstenose oder einen hohen peripheren Gefäßwiderstand gesteigert werden, welcher beispielsweise bei einer Plazentainsuffizienz auftreten kann (Peverill, 2020). Die dynamische Anpassung des Herzens an Druck- und Volumenbelastung wird durch den Frank-Sterling-Mechanismus definiert (vgl. Klinker, 2010).

Untersuchungen an Hühnerembryos haben gezeigt, dass es während der Gestationsperiode

zudem zu einer Reifung des Myokardgewebes kommt. Dies zeigt sich durch Veränderungen der Dichte der Herzmuskelzellen, Elastizität und der myokardialen Kontraktilität (Tobita et al., 2005). Das fetale Myokard unterscheidet sich noch deutlich von dem des Erwachsenen (vgl. Rychik, 2004). So besteht das Myokard aus einem größeren Anteil von nichtkontraktilen Elementen, was zu einer höheren Steifigkeit des Gewebes führt. Zudem können sich fetale Kardiomyozyten in der frühen Schwangerschaft noch teilen und damit eine Gewebhyperplasie erzeugen. Reife Kardiomyozyten dagegen können lediglich an Größe zunehmen und eine Gewebhypertrophie hervorrufen. Experimentelle Tierversuche lassen darauf schließen, dass die Relaxationsfähigkeit des fetalen Myokardgewebes aufgrund von einer verminderten Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums zurückzuführen ist (Mahony, 1996). Zuletzt unterscheidet sich das das fetale Herzgewebe auch auf Stoffwechselebene. Die Energie wird überwiegend aus Lactat gewonnen, da langkettige Fettsäuren aufgrund eines Mangels an dem Enzym Carnitin-Acyltransferase 1 noch nicht in ausreichendem Maße verfügbar sind (vgl. Piquereau & Ventura-Clapier, 2018; Rychik, 2004).

Das fetale Kreislaufsystem weist aufgrund der Shuntverbindungen (siehe Kapitel 1.3) eine Parallelschaltung von rechtem und linkem Ventrikel auf. Diese hämodynamischen Besonderheiten spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des fetalen Herz-Kreislauf-Systems, insbesondere während dem zweiten und dritten Trimester (Crispi et al., 2013).

Die Herzfrequenz variiert während der fetalen Entwicklung deutlich. Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter sinkt die durchschnittliche Herzfrequenz (Amorim-Costa et al., 2016). Es findet sich eine hohe inter-fetale Herzfrequenzvariabilität, so dass stets eine individuelle Verlaufskontrolle sinnvoll ist. **Shuffrey2019**<empty citation> konnten zudem geschlechtsspezifische Unterschiede in der Abnahme der Herzfrequenz zeigen.

### 1.4.2. Der Herzzyklus

Der Herzzyklus wird unterteilt in Diastole und Systole. Die Diastole umfasst die Entspannung und Füllung des Ventrikels, die Systole besteht aus Anspannungs- und Austreibungsphase. Die einzelnen Abschnitte des Herzzyklus beinhalten folgende Abläufe:

1. Isovolumetrische Relaxationsphase: Zeitabschnitt zwischen Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe mit Abnahme des Ventrikeldrucks
2. Füllungsphase
  - a) Frühe Diastole: Füllung des Ventrikels beginnt, sobald der Ventrikeldruck den Vorhofdruck unterschreitet und sich die Mitral- und Trikuspidalklappen passiv öffnen
  - b) Späte Diastole: Durch die Kontraktion der Vorhöfe wird die Ventrikelfüllung komplettiert
3. Isovolumetrische Kontraktionsphase: Beginn der Systole mit Kontraktion der Kardiomyozyten und daraus resultierendem intraventrikulärem Druckanstieg bis zur Öffnung der Aorten- und Pulmonalklappe
4. Ejektionsphase: Öffnung der Aorten- und Pulmonalklappen und Austreibung des Blutes aus dem Ventrikel

Während der Ejektionsphase reduziert sich das Volumen des Ventrikels um das Schlagvolumen, welches weiter in die Aorta ascendens gepumpt wird. Ein Restblutvolumen von ca. 40% verbleibt im Ventrikel. Der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Blutvolumen wird Ejektionsfraktion (EF) genannt (vgl. Klinke, 2010; Pollock & Makaryus, 2022).

## 1.5. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit besteht daraus, Referenzwerte der fetalen Herzfunktion im späten dritten Trimenon zu erstellen. Zudem sollen die beschriebenen Methoden an einem

ausreichend großen Normalkollektiv an Schwangeren angewendet und getestet werden. Praktische Anwendungsfehler, Probleme der Methode und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sollen im klinischen Alltag untersucht werden. Anhand der beschriebenen Einstellungen und Untersuchungsschritte sollte eine reproduzierbare und damit vergleichbare Untersuchungsmethode etabliert werden. Es wäre wünschenswert, die fetale funktionelle Echokardiografie in die Untersuchungsabläufe von großen Pränatalzentren aufzunehmen. Mittels etablierter Normwerte soll es den Untersucher\*innen in Zukunft möglich werden, beispielsweise frühzeitig ein kardiales Remodeling zu erkennen, die Effekte der fetalen Programmierung zu erforschen, Verlaufsuntersuchungen zu planen und gegebenenfalls eine frühzeitige Anbindung an eine Kinderkardiologie zu veranlassen.

## 2. Methodik

### 2.1. Datenerhebung

Für die prospektive Longitudinalstudie wurden zufällig ausgewählte gesunde Frauen im Alter zwischen 19 und 41 Jahren mit einer Einlingsschwangerschaft eingeschlossen. Das Gestationsalter (GA) wurde anhand der SSL im ersten Trimenon berechnet (Hadlock et al., 1985).

Um eine repräsentative Darstellung der Messwerte für das letzte Trimenon für eine Adequate for gestational Age (AGA)-Population zu erhalten, wurden für jede Schwangerschaftswoche zwischen der 32. und 40. SSW jeweils 15 Probandinnen rekrutiert. Im Rahmen der Studie erfolgte ein Ultraschall mit Erhebung der fetalen Biometrie, maternalem und fetalem Doppler sowie einer fetalen Echokardiografie. Anschließend erfolgte die Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz mittels computerisiertem Cardiotokogramm (CTG) sowie zeitgleich mittels fetalem transabdominalen Elektrokardiogramm (EKG) für mindestens 40 Minuten.

Die Patientinnen wurden anhand der folgenden Kriterien in die Studie ein- oder ausgeschlossen. Ein Teil der Patientinnen wurde in die SGA-Gruppe eingeschlossen, welche jedoch in dieser Arbeit nicht untersucht wird.

Einschlusskriterien waren:

- Alter der Schwangeren über 18 Jahre
- Gestationsalter zwischen 32+0 und 41+0 vollendeten Schwangerschaftswochen
- Einlingsschwangerschaft

- Schriftliche und mündliche Einverständniserklärung der Patientin
- Estimated Fetal Weight (EFW) oder AU > 10. Perzentile

Besondere Einschlusskriterien für die SGA-Gruppe waren darüber hinaus noch:

- EFW oder AU  $\leq$  10. Perzentile nach Anpassung an das maternale Größe und Gewicht nach Voigt et al. (2014)
- EFW/AU-Abfall > 50% zum 2. Trimester-Screening

Ausschlusskriterien:

- Schwere maternale Vorerkrankung (System- oder Herz-Kreislauf-Erkrankung, Geburtshilfliche Komplikationen)
- Gestationsdiabetes, chronische oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom
- Mehrlingsschwangerschaft
- Kindliche Erkrankung, Fehlbildung oder Chromosomenaberration
- Schwere Erkrankung des Feten/Neugeborenen
- Kontaktverlust (keine Daten vorhanden nach der ersten Untersuchung)
- Frühgeburt < 37. SSW

Zusätzlich wurden Daten zum Alter, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Suchtmittelanamnese, dem sozioökonomischen Status einschließlich Bildungsstand und Erwerbstätigkeit erhoben. Ein hoher Bildungsstatus wurde als (Fach)Abitur, Hochschul- oder Universitätsabschluss definiert. Ein niedriger Bildungsstatus wurde definiert als Hauptschul- oder Realschulabschluss oder bei fehlendem Schulabschluss.

Die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar überprüfte die Studie vorab und erteilte die Genehmigung zur Durchführung (Projektnummer 247/14, eingereicht am 24.07.2014)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup><https://doi.org/10.1186/ISRCTN36008820>

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Die Teilnehmerinnen willigten vor den Untersuchungen schriftlich und mündlich zur Studienteilnahme ein. Die CURIOSA-Studie wurde durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung finanziert.

## **2.2. Fetale Ultraschalluntersuchung im B-Bild**

Für die Untersuchung wurden ein Samsung HS70A-Ultraschallgerät (Samsung Electronics GmbH, HME Division, Schwalbach, Deutschland) für die Echokardiografie sowie gegebenenfalls ein Voluson E8-Gerät (GE Medical Systems, Solingen, NRW, Deutschland) für die Doppleruntersuchung und biometrischen Messungen verwendet. Der Ultraschall wurde mit einem Abdominalschallkopf mit einem Frequenzbereich von 1-8 MHz durchgeführt. Die Bilder und Daten wurden mit der Ultraschall-Software Viewpoint von GE Ultrasound aufgezeichnet. Die Untersuchung der fetalen kardialen Funktion wurde ausschließlich von zwei DEGUM-zertifizierten Untersucher\*innen durchgeführt (Prof. Dr. med. S. M. Lobmaier zum damaligen Zeitpunkt DEGUM-II, PD Dr. med. O. Graupner zum damaligen Zeitpunkt DEGUM-I).

Zunächst erfolgte eine allgemeine Untersuchung des Feten im B-Bild, um einen Überblick über die anatomischen Verhältnisse zu gewinnen. Beurteilt wurde die Größe des Feten mittels Bestimmung von Abdomenumfang (AU), biparietalem Kopfdurchmesser (BPD) sowie der Femurlänge (FL). Anschließend wurde das Schätzwert mittels der Hadlock-Formel berechnet (Hadlock et al., 1984).

Zudem erfolgte die visuelle Beurteilung der Lage und Achse des Herzens sowie des Verhältnisses von Herz zu Thorax-Durchmesser.

## **2.3. Fetomaternaler Doppler**

### **2.3.1. Dopplersonografie der Arteriae uterinae**

Die dopplersonografische Untersuchung der Flussprofile der Arteriae uterinae (UtA) ist ein Bestandteil der Ultraschall-Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft, um

die uteroplazentare Perfusion bei bestimmten nach Mutterschaftsleitlinien<sup>2</sup> oder gemäß der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vorgegebenen Indikationen<sup>3</sup> zu beurteilen (Weichert et al., 2017). Die Flussmuster sind abhängig von dem Sitz der Plazenta sowie dem Schwangerschaftsalter und vermitteln so einen Eindruck von den Gefäßverhältnissen der nachgeschalteten Gefäßgebiete. Die Messung erfolgte mittels Pulsed Wave (pw)-Doppler der linken und rechten Arteria uterina. Hierzu wurde der Schallkopf auf Höhe der Spina iliaca anterior superior längs in der Leiste der Patientin plaziert. Anschließend wurde die Kreuzung der A. uterina mit der A. iliaca externa aufgesucht. Die Messung erfolgte etwas weiter medial in einem günstigen Doppler-Winkel (spitzer Winkel zwischen Gefäß und Schallwellen von  $<60^\circ$ ). Mittels des pw-Dopplers wurde eine Hüllkurve aufgezeichnet, anhand derer die Widerstandsindizes berechnet wurden (Sohn et al., 2018).

Der PI wird berechnet als:

$$\text{PI} = \frac{V_{\max} - V_{\min}}{V_{\text{mean}}} \quad (2.1)$$

$V_{\max}$  steht für die maximale systolische Flussgeschwindigkeit,  $V_{\min}$  für die diastolische Flussgeschwindigkeit und  $V_{\text{mean}}$  für die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit während des Herzzyklus (Gosling et al., 1971). Der mittlere UtA PI wurde als abnormal definiert, wenn er über der 95. Perzentile lag (Gómez et al., 2008).

### 2.3.2. Arteria umbilicalis

Für die Untersuchung der Arteria umbilicalis (UA) wurde ein gut zugängliches, frei flotierendes Stück Nabelschnur aufgesucht und eine Dopplersonografie mittels pw-Doppler durchgeführt. Die spiralig verwundenen Umbilikalarterien und -vene wurde unter Zuhil-

<sup>2</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL\\_2023-09-28\\_iK-2023-12-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL_2023-09-28_iK-2023-12-19.pdf) (Abgerufen am 29.07.2024)

<sup>3</sup>[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0891\\_S3\\_Fetale-Ueberwachung-in-der-Schwangerschaft\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0891_S3_Fetale-Ueberwachung-in-der-Schwangerschaft_2023-05.pdf) (Abgerufen am 29.07.2024)

fenahme des Farbdopplers unterschieden. PI-Werte wurden entsprechend der Formel 2.1 berechnet.

### 2.3.3. Cerebro-plazentare Ratio

Um die CPR zu bestimmen, erfolgte zunächst die Bestimmung des PI der Arteria cerebri media (ACM). Die Messung der ACM wurde nach der Bestimmung des Schädeldurchmessers im Transversalschnitt unter Darstellung der Augen durchgeführt. Nach Einstellung des Kopfes in der korrekten Ebene konnte durch Kippung des Schallkopfes nach lateral und in Richtung der Schädelbasis das Gefäß mittels Farbdoppler identifiziert werden. Nach Möglichkeit wurde der Gefäßabschnitt nahe der Arteria carotis interna vermessen. Zur Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit musste auf einen äußerst akkuraten Insonationswinkel geachtet werden. Die CPR berechnet sich aus dem Quotient der Dopplerindizes der ACM und der UA. Zur Berechnung kann entweder der PI oder der Resistance Index (RI) verwendet werden (Sohn et al., 2018). Im Rahmen der Datenerhebung wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{CPR} = \frac{PI_{\text{ACM}}}{PI_{\text{UA}}} \quad (2.2)$$

## 2.4. Fetale Aorta abdominalis

Für die Messung der Aorta abdominalis wurde das Gefäß kranial der Abzweigung der Nierenarterien im Sagittalschnitt eingestellt. Systolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis (ASD) und Diastolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis (ADD) wurden mithilfe des M-Modus bestimmt (Abb. 2.1). Anschließend wurde das Verhältnis von systolischem zu diastolischem Durchmesser berechnet, um die Gefäßsteifigkeit (Aortic strain) zu beurteilen (Visentin et al., 2018).

$$\text{Aortic strain} = \frac{ASD - ADD}{ADD} \times 100 [\%] \quad (2.3)$$

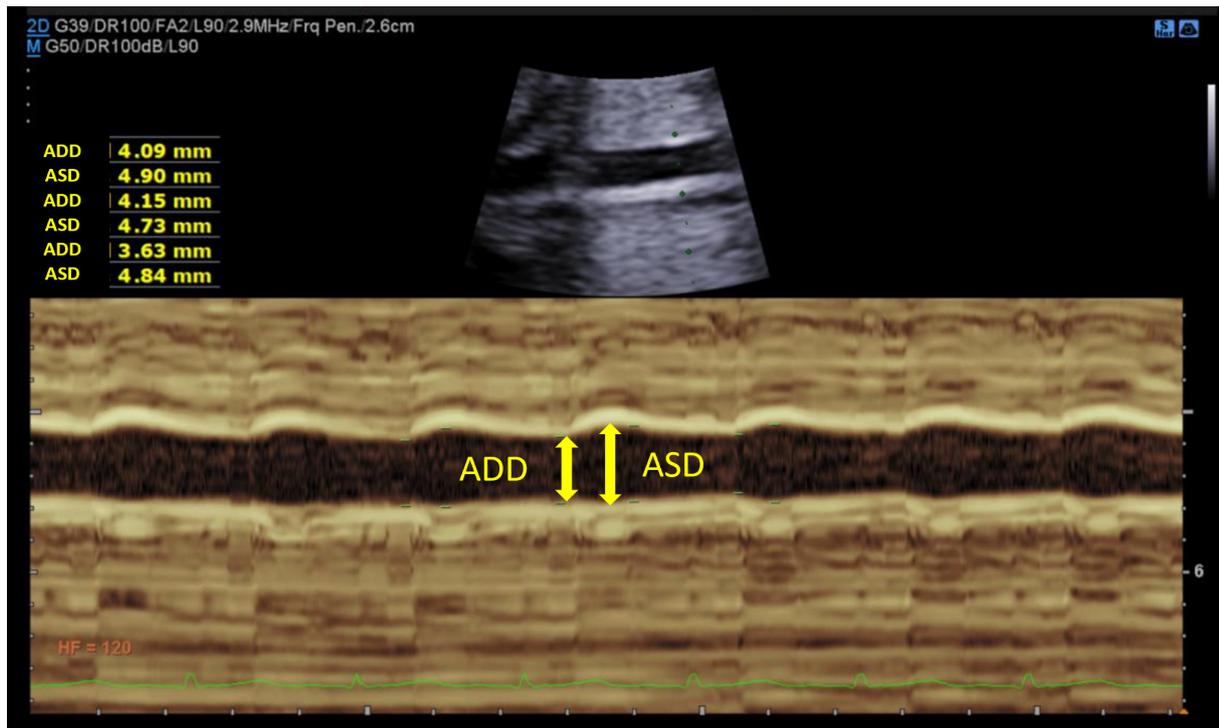


Abbildung 2.1.: Systolischer und Diastolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis

### 2.4.1. Fetale Intima media

Ebenso wurde in dieser Einstellung die Intima Media Dicke (IMD) der fetalen abdominalen Aorta im B-Modus bestimmt (Abb. 2.2). Hierzu wurde die Strecke zwischen Gefäßlumen und Bindegewebe der Tunica Adventitia im Längsschnitt gemessen (Evanoff et al., 2020).

## 2.5. Fetale funktionelle Echokardiografie

### 2.5.1. Kardiomorphometrie

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte die Beurteilung der Kardiomorphologie. Ein schematisches Vorgehen, wie es in der Erwachsenen echokardiografie praktiziert wird, war aufgrund der variablen Lage des Feten, Plazentasitz und anatomischen Gegebenheiten der Schwangeren (beispielsweise Übergewicht, retroflektierter Uterus, eingeschränkte Lager-

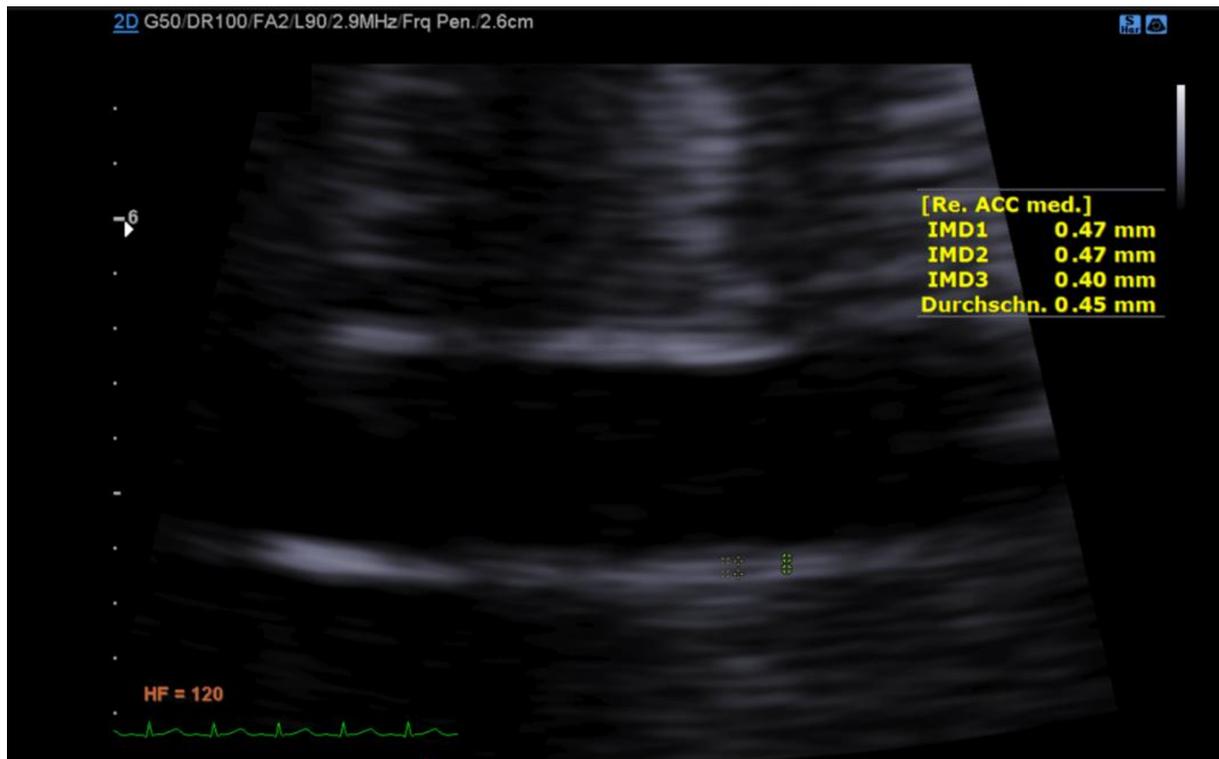
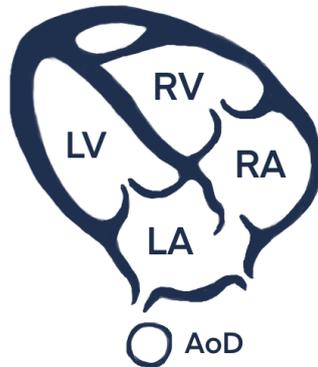


Abbildung 2.2.: Fetale Intima media Dicke

barkeit) nicht immer möglich und musste in solchen Fällen individuell variiert werden. Nach Beurteilung der Kindslage erfolgte ein segmentales Vorgehen der Untersuchung im zweidimensionalen B-Bild, um die anatomischen Strukturen zu beurteilen. Für die Beurteilung der Kardiomorphologie wurden die folgende Schnittebenen dargestellt.

### Abdomineller Situs

Zuerst wurde der transabdominale Querschnitt eingestellt, um den abdominalen Situs zu beurteilen und das Vorliegen eines Situs inversus oder Situs ambiguus auszuschließen. Bei einem physiologischen Situs solitus abdominalis kommen Magen und Aorta descendens links der Wirbelsäule, Vena cava inferior, Portalsinus und Gallenblase rechts der Wirbelsäule als anatomische Landmarken zur Darstellung (Chaubal & Chaubal, 2009).



**Abbildung 2.3.:** Vierkammerblick (Eigene Illustration)

### **Vierkammerblick**

Von dem transabdominalen Querschnitt wurde der Schallkopf nach kranial geschwenkt, um die Schnittebene des Vierkammerblicks einzustellen. Die Einstellung wurde so optimiert, dass das „Herzkreuz“, bestehend aus Ventrikel- und Vorhofseptum sowie Darstellung der Taschenklappenebene erkennbar war (Berg et al., 2007; Diwakar et al., 2020). Bei Vorliegen einer dorsoanterioren Kindslage musste entsprechend von dorsal eingeschallt werden, wobei die Darstellung des Vierkammerblicks erschwert wird.

Nach Einstellung des Vierkammerblicks wurde der Bildausschnitt optimiert, so dass das Herz mindestens 40-50% der Bildfläche einnahm. Mittels Nutzung der Zeitlupen-Funktion (Cine-loop-Technik) war eine Beurteilung der Herzzyklen zu jedem Zeitpunkt mit Hilfe der „Freeze“-Funktion möglich. Im Vierkammerblick liegt die Herzachse idealerweise 45° nach links gekippt und das Herz nimmt etwa ein Drittel der Thoraxfläche ein.

Im apikalen und basalen Vierkammerblick (siehe Abbildung 2.3) wurden die Größe der Ventrikel während der maximalen Ausdehnung in der Diastole bestimmt. Hierzu wurde der Längsdurchschnitt entlang des Ventrikelseptums gemessen. Senkrecht dazu

erfolgte die Messung des Querdurchschnitts des Herzens. Aus den Messwerten von Längs- und Querdurchmesser der Ventrikel konnte der Sphärizitätsindex beider Ventrikel (siehe Formel 2.4) berechnet werden (vgl. García-Otero et al., 2021; Rizzo et al., 2020). Der Sphärizitätsindex ist ein Maß dafür, wie kreisförmig eine Fläche ist und beschreibt in der Echokardiografie die Form der Ventrikel. Je näher der Index an der Zahl 1 liegt, desto runder ist die Form des Ventrikels.

$$\text{Sphärizitätsindex} = \frac{\text{Längsdurchmesser}}{\text{Querdurchmesser}} \quad (2.4)$$

Im transversalen Vierkammerblick wurden die enddiastolischen Durchmesser von Ventrikelseptum sowie rechter und linker Ventrikelwand im B-Bild gemessen (DeVore, 2005). Außerdem erfolgte die Beurteilung der Kontinuität des Ventrikelseptums, der Position und Form des interatrialen Septums bzw. Klappe des Foramen ovale sowie die Darstellung der Verbindung der Lungenvenen mit dem linken Vorhof unter Zuhilfenahme der farbkodierten Dopplersonografie.

### **Fünfkammerblick**

Aus dem Vierkammerblick erfolgte eine Angulierung nach anterior in den Fünfkammerblick (siehe Abbildung 2.4), um die Aorta mit ihrer Einmündung in den linken Ventrikel zur Darstellung zu bringen. Somit ist eine gleichzeitige Darstellung des linksventrikulären Ein- und Ausflusstraktes möglich (Rychik et al., 2004).

### **Drei-Gefäß-Blick**

Durch Kippen des Schallkopfes aus dem Fünfkammer-Blick nach kranial wurde der Drei-Gefäß-Blick (siehe Abbildung 2.5) dargestellt, bei dem sich der Truncus pulmonalis in den Ductus arteriosus fortsetzt und mit dem quer angeschnittenen Aortenbogen eine V-förmige Gabelung bildet. Auf dem Weg zwischen Darstellung des Fünfkammerblicks

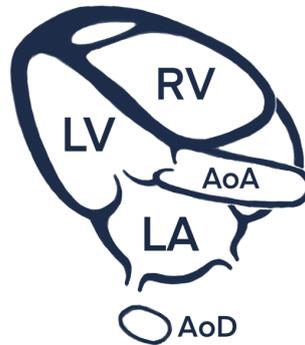


Abbildung 2.4.: Fünfkammerblick (Eigene Illustration)

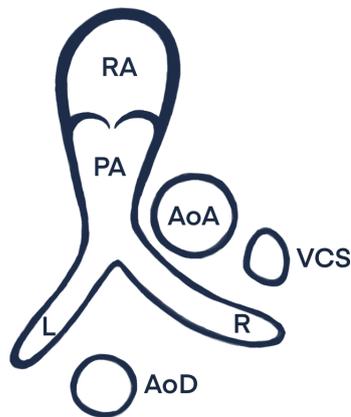


Abbildung 2.5.: Drei-Gefäß-Blick (Eigene Illustration)

und des Drei-Gefäß-Blicks wurden zudem die Überkreuzung der großen Gefäße und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit der Aufteilung des Truncus pulmonalis in die beiden Pulmonalarterien gezeigt (Rychik et al., 2004; Yagel et al., 2018).

### 2.5.2. Systolische Herzfunktion

Um die systolische Herzfunktion zu beurteilen, erfolgte eine Schätzung des verarbeiteten Blutvolumens, die Untersuchung der Bewegungen des Myokards und die Bestimmung der Klappengeschwindigkeiten während der Systole.

#### Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

Das Schlagvolumen beschreibt die Blutmenge, welche mit jedem Herzschlag ausgeworfen wird. Wir bestimmten sowohl das Schlagvolumen (SV) für den rechten sowie für den linken Ventrikel. Um das Schlagvolumen zu berechnen muss die Querschnittsfläche des Ausflusstraktes mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (Velocity Time Integral (VTI)) multipliziert werden. Zunächst muss die Querschnittsfläche berechnet werden, in dem der Durchmesser der Aorten- und Pulmonalklappe bestimmt wird. Die Diameter wurden während der frühen Systole mit der leading-edge-to-leading-edge (LL)-Methode gemessen. Die Messung erfolgte von der anterioren Gefäßwand bis zur posterioren Intima-Grenze (Oxborough et al., 2014). Mit dem Durchmesser  $d$  kann nun die Klappenöffnungsfläche  $A$  berechnet werden (siehe Formel 2.5). Im nächsten Schritt wurde das VTI gemessen, in dem der pw-Doppler im kleinsten möglichen Winkel direkt über den links- bzw. rechtsventrikulären Ausflusstrakt gelegt wurde und ein Tracing des VTI erfolgte und durch die Ultraschallsoftware berechnet wird (Crispi et al., 2013).

Um das Schlagvolumen nun zu berechnen, wurde das VTI mit der Klappenöffnungsfläche  $A$  multipliziert (siehe Formel 2.6).

$$A = \pi \times \frac{d^2}{4} \quad (2.5)$$

$$\text{Schlagvolumen} = \text{VTI} \times A \quad (2.6)$$

Wird das Schlagvolumen mit der fetalen Herzfrequenz multipliziert, erhält man das Herzzeitvolumen für das rechte und linke Herz (Hernandez-Andrade et al., 2012). Damit ist die Berechnung des globalen HZV möglich (siehe Formel 2.7).

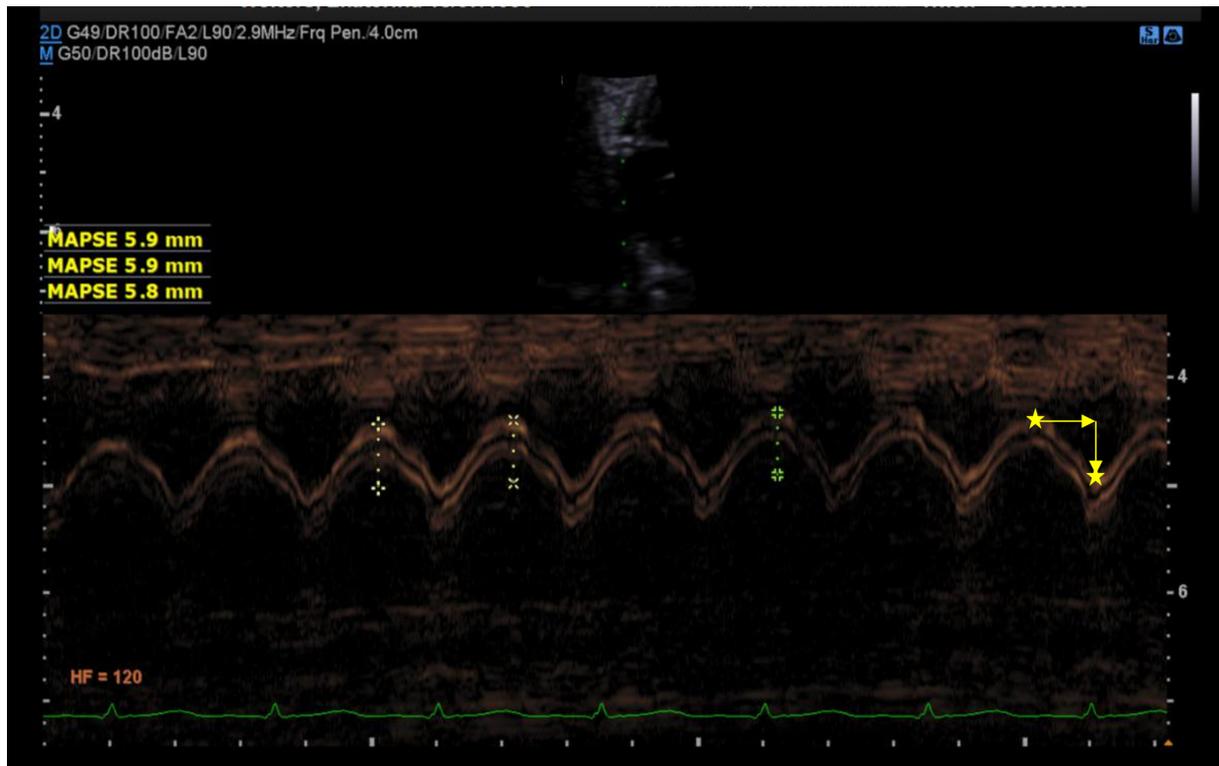


Abbildung 2.6.: MAPSE

$$\text{HZV} = \text{Schlagvolumen} \times \text{HF} \quad (2.7)$$

### Longitudinale ventrikuläre Funktion

Im Vierkammerblick wurden mithilfe des M-Mode die MAPSE und TAPSE bestimmt, um die Myokardbeweglichkeit zu quantifizieren. Für die Messung der TAPSE wurde mithilfe des M-Mode die maximale Auslenkung der Fläche zwischen dem Trikuspidalklappenring und der Wand des rechten Ventrikels von Enddiastole bis Endsystole abgemessen (Abb. 2.7). Das gleiche Prinzip wurde für das linke Herz zur Bestimmung der MAPSE (Abb. 2.6) angewendet (Crispi et al., 2013; Gardiner et al., 2006).

### Systolische Klappengeschwindigkeiten

Mittels spektralem und farbkodiertem Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging (TDI)) wurden die Bewegungen der Mitral- und Trikuspidalklappenringe aufgezeichnet. Hierbei

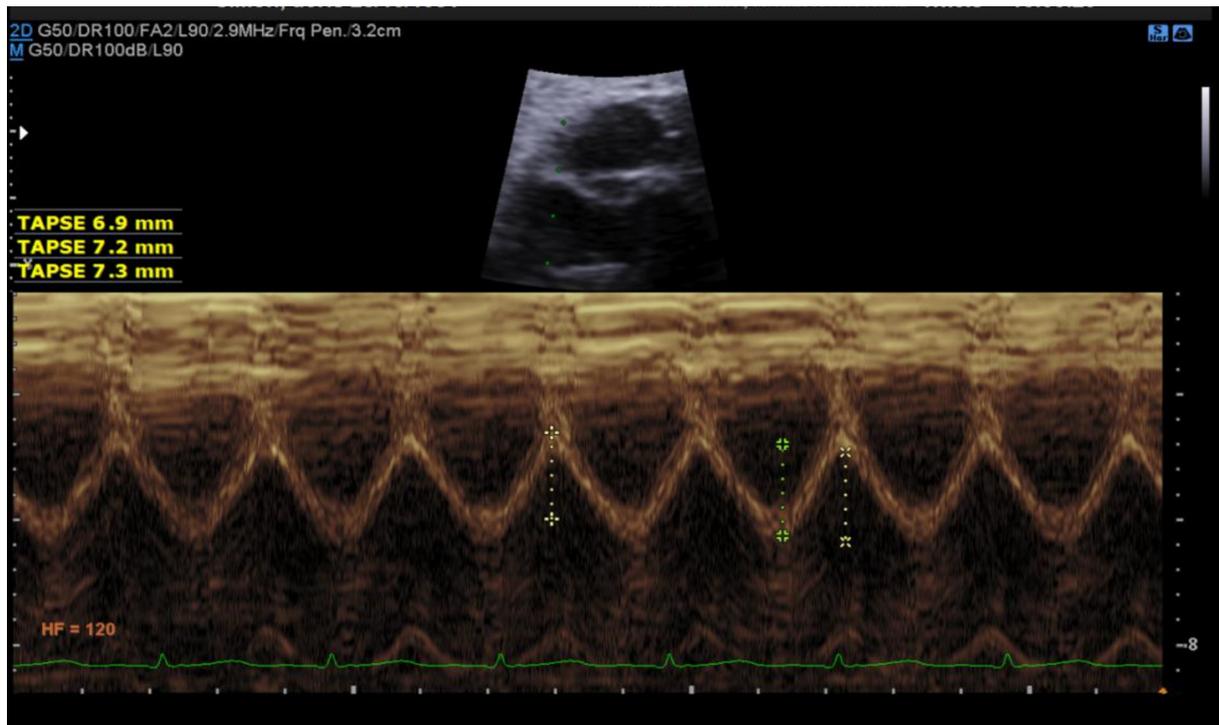


Abbildung 2.7.: TAPSE

wurde die Geschwindigkeit des Gewebes während der Systole als S'-Welle bestimmt (Crispi et al., 2013; Nair A, 2017).

### Akzelerations- und Dezelerationszeiten

Für Aorten- und Pulmonalklappen wurden jeweils die Akzelerations- und Dezelerationszeiten im Vierkammerblick bestimmt. Hierzu wurden die Flüsse mittels cw-Doppler über den jeweiligen Klappen dargestellt. Die Akzelerationszeit ist definiert als Zeitintervall zwischen Beginn des systolischen Blutflusses und der Spitzengeschwindigkeit, bevor die Flussgeschwindigkeit wieder abnimmt. Äquivalent hierzu wird die Dezelerationszeit als Zeitabschnitt zwischen Spitzengeschwindigkeit des Blutflusses und Beginn des diastolischen Blutflusses definiert (Gardin et al., 1984).

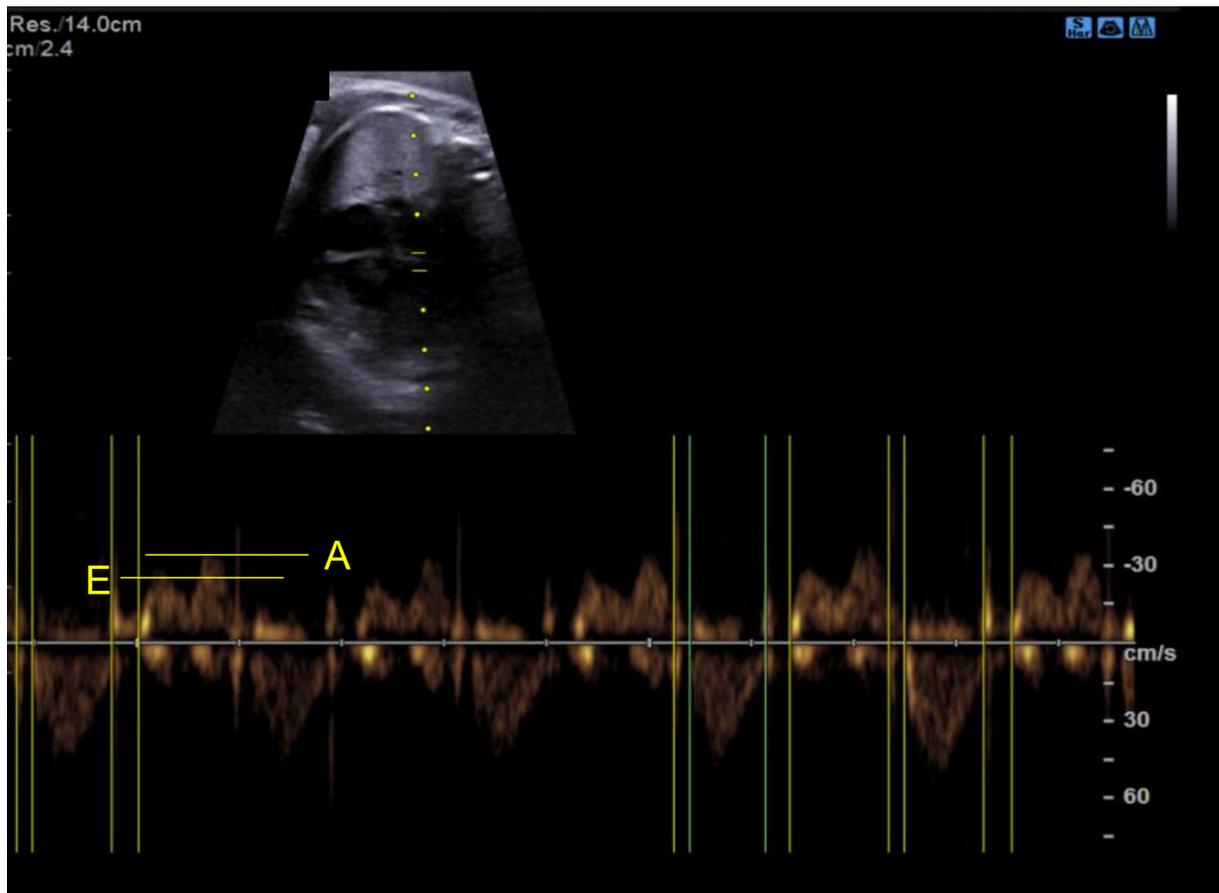


Abbildung 2.8.: Verhältnis von E/A-Welle

### 2.5.3. Diastolische Herzfunktion

#### E/A-Verhältnis

Mittels Spektraldoppler wurden die Flüsse über der Trikuspidal- und Mitralklappe im Vierkammerblick gemessen. Hierbei stellt sich eine zweigipflige Welle dar, welche in E- und A-Welle unterteilt wird. Die E-Welle (E = early diastole) tritt während der frühen Diastole auf und stellt die Relaxation des Herzmuskels sowie den negativen Druck des Ventrikels dar. Die darauffolgende A-Welle (A= active/atrial diastole) entsteht durch die Vorhofkontraktion während der Füllung des Ventrikels. (Crispi et al., 2013; Nair A, 2017)

### **E'/A'-Verhältnis**

E'- und A'-Welle wurden mit dem Gewebedoppler über der Mitral- und Trikuspidalklappe ebenfalls im Vierkammerblick gemessen. Während der Systole bewegen sich die Klappen in Richtung der Herzspitze und schnellen während der Diastole wieder zurück. Die Klappeneneben bewegen sich vom Ultraschallkopf weg, weshalb die E'- und A'-Welle als negative Geschwindigkeiten aufgezeichnet werden. Beide Wellen reflektieren die gleichen Ereignisse wie die E- und A-Welle (Nagueh et al., 2016; Tulzer et al., 1994).

### **E/E'-Verhältnis**

Die E/E'-Ratio dient der Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks. Zur Bestimmung erfolgte die Vermessung der E- und der E'-Welle im gepulsten Doppler. Hierzu wurde zusätzlich zur E-Welle (siehe Abschnitt 2.5.3) im Vierkammerblick die Myokardgeschwindigkeit in der inferoseptalen Myokardregion in der Nähe des Mitralanulus gemessen. Zum Zeitpunkt des frühen passiven Bluteinstroms während der Diastole zeigt sich die negative E'-Welle. Anschließend wurde das E/E'-Verhältnis berechnet (Galderisi, 2005).

## **2.5.4. Globale Herzfunktion**

Die globale Herzfunktion wurde mittels des MPI, auch Tei-Index genannt, bestimmt. Die Berechnung müssen die Isovolumetrische Kontraktionszeit (Isovolumetric Contraction Time (ICT)), die Ejektionszeit (Ejection Time (ET)) und isovolumetrische Relaxationszeit (Isovolumetric Relaxation Time (IRT)) bestimmt werden (Crispi et al., 2013; Torres et al., 2021). Dies erfolgte im Vierkammerblick, indem das Dopplerfenster über der medialen Wand der Aorta ascendens mitsamt Aorten- und Mitralklappe gelegt wurde. Die Definition der Zeitabschnitte ist gegeben in Tab. 2.1.

Die globale Herzfunktion  $MPI$  wurde anschließend mittels der Formel 2.8 berechnet.

$$MPI = \frac{ICT + IRT}{ET} \quad (2.8)$$

**Tabelle 2.1.:** Abschnitte des Herzzyklus

ICT	Schluss der Mitralklappe bis zur Öffnung der Aortenklappe
ET	Öffnung bis Schluss der Aortenklappe
IRT	Schluss der Aortenklappe bis Öffnung der Mitralklappe

**Tabelle 2.2.:** Untersuchungsabschnitte der fetalen funktionellen Echokardiografie

<b>Kardiomorphologie</b>			
<i>Messwerte</i>		<i>Technik</i>	<i>Berechnete Parameter</i>
Längsdurchmesser	(RV, LV)	B-Bild	Sphärizitätsindex (RV, LV)
Querdurchmesser	(RV, LV)	B-Bild	
Wanddicke	(RV, LV)	B-Bild	
Septumdicke		B-Bild	
<b>Systolische Funktion</b>			
<i>Messwerte</i>		<i>Technik</i>	<i>Berechnete Parameter</i>
Durchmesser	(AoK, PK)	B-Bild	Schlagvolumen (RV, LV)
VTI	(AoK, PK)	Konventioneller Doppler	Minutenvolumen (RV, LV)
Akzelerationszeit	(AoK, PK)	Konventioneller Doppler	Herzzeitvolumen
Dezelerationszeit	(AoK, PK)	Konventioneller Doppler	
Herzfrequenz	(AoK, PK)	Konventioneller Doppler	
MAPSE	(LV)	M-Modus	
TAPSE	(RV)	M-Modus	
S'-Welle	(MK, TK)	Gewebedoppler	
<b>Diastolische Funktion</b>			
<i>Messwerte</i>		<i>Technik</i>	<i>Berechnete Parameter</i>
E-Welle	(MK, TK)	Konventioneller Doppler	E/A-Verhältnis (RV, LV)
A-Welle	(MK, TK)	Konventioneller Doppler	E/E'-Verhältnis (RV, LV)
E'-Welle	(MK, TK)	Gewebedoppler	E'/A'-Verhältnis (RV, LV)
A'-Welle	(MK, TK)	Gewebedoppler	
<b>Globale Herzfunktion</b>			
<i>Messwerte</i>		<i>Technik</i>	<i>Berechnete Parameter</i>
ICT		Konventioneller Doppler	Myocardial Performance Index
IRT		Konventioneller Doppler	
ET		Konventioneller Doppler	

### 2.5.5. Übersicht

Zusammengefasst lässt sich der Untersuchungsablauf in Tabelle 2.2 darstellen.

## 2.6. Statistische Auswertung

Für die grafische Darstellung der Daten sowie die Datenanalyse wurde die Programmiersprache Python 3.9 sowie IBM SPSS Statistics Version 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Für die Visualisierung von Grafiken aus anderen Studien wurde ein Digitalisierungs-Werkzeug<sup>4</sup> verwendet. Die Daten wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Wenn die quantitativen Daten nicht normalverteilt waren, wurden der Median und die Interquartils-Bereiche angegeben. Für Daten, die der Gauß'schen Normalverteilung folgten, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die kategorischen Daten wurden durch die Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Korrelationen wurden bei Normalverteilung mittels der Pearson-Korrelation berechnet, bei Vorliegen nicht-normalverteilter Daten wurde die Spearman-Korrelation verwendet.

Um das optimale Modell für die Darstellung der Daten in Bezug auf das GA für die jeweiligen Zielvariablen auszuwählen, erfolgte eine Berechnung des optimalen Modells mittels des korrigierten Akaike Informationskriterium (AICc)(Akaike, 1974). Hierzu wurden linearer Fit mit polynomialen Fits bis zur 7. Ordnung verglichen (siehe Tabelle VI.4). Für fast alle Variablen erwies sich eine lineare Funktion als optimales Modell.

Die Reproduzierbarkeit der Messwerte wurde mithilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient (ICC)) mit einem zweifach gemischten Modell untersucht. Die Bewertung der Korrelation erfolgte nach Koo und Li (2016). Ausgewählte Parameter wurden mithilfe von Bland-Altman-Plots dargestellt, um die Reproduzierbarkeit zu veranschaulichen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig ausgeführt und für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  festgelegt.

---

<sup>4</sup><https://plotdigitizer.com/> (Abgerufen am 3.10.2023)



## 3. Ergebnisse

### 3.1. Kohortenbeschreibung

Zwischen September 2016 bis Dezember 2018 stellten sich insgesamt 3239 Patientinnen in der Abteilung für Pränataldiagnostik des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München vor. Von diesen Patientinnen wurden im Rahmen der CURIOSA-Studie in dem oben genannten Zeitraum insgesamt 357 Frauen rekrutiert. Von den 3239 Patientinnen, die sich in dem Studienzeitraum in der Abteilung für Pränataldiagnostik vorstellten, erfüllten 205 Patientinnen aufgrund eines fetalen Schätzwichts (=EFW), eines AU unter der 10. Perzentile oder eines AU/EFW-Abfalls um mehr als 50% beim Zweittrimester-Screening die Anforderungen für den Einschluss in die SGA-Gruppe (siehe auch Kapitel 2.1). Hiervon wurden 177 Frauen für die SGA-Gruppe der CURIOSA-Studie rekrutiert. Insgesamt 152 gesunde Frauen mit einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf wurden für die Kontrollgruppe rekrutiert. Nach der Geburt erfolgte aufgrund des zu erwartenden Schätzfehlers des fetalen Gewichts ein Wechsel von 23 Patientinnen von der SGA- in die Kontrollgruppe sowie umgekehrt auch von 11 Kontroll-Probandinnen in die SGA-Gruppe. Nach der erneuten Gruppenzuteilung postpartal befanden sich somit 165 Patientinnen in der SGA-Gruppe und 164 Patientinnen in der Kontrollgruppe. Aus der SGA-Gruppe wurden insgesamt 16 Patientinnen nachträglich ausgeschlossen. Hiervon zogen 9 Patientinnen ihre Einwilligung zurück, bei 5 Patientinnen kam es zu einer Frühgeburt vor der 36. SSW und zu 2 Patientinnen konnte kein Kontakt mehr aufrechterhalten werden. Von den 164 Patientinnen der Kontrollgruppe mussten ebenfalls insgesamt 21 Patientinnen ausgeschlossen werden. 3 Patientinnen zogen nachträglich ihre Einwilligung

zurück, 2 Patientinnen entbanden vor der 36. SSW, 10 Patientinnen wurden aufgrund von schweren Vorerkrankungen ausgeschlossen, bei 4 Patientinnen wurde eine Erkrankung des Kindes festgestellt und zu 2 Patientinnen verloren wir den Kontakt. Bei Abschluss der Studie befanden sich somit 149 Patientinnen in der SGA-Gruppe und 143 Patientinnen in der Kontrollgruppe der Studie (siehe Abbildung 3.1). Eine Übersicht des Rekrutierungsprozesses wird in der Abbildung 3.1 dargestellt.

Da sich diese Arbeit mit den Normwerten der fetalen Echokardiografie bei der Kontrollgruppe beschäftigt, beziehen sich die weiteren Beschreibungen der Ergebnisse ausschließlich auf die Kontrollgruppe.

### 3.1.1. Sozioökonomischer Status

Die Patientinnen der Kontrollgruppe befanden sich zu Rekrutierungsbeginn in einem Alter zwischen 19 und 40 Jahren mit einem Mittelwert von 32,2 Jahren ( $\pm 4,3$ ). Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen war kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patientinnen war verheiratet. 73,4% der rekrutierten Frauen ließen sich einem hohen Bildungsstatus zuordnen. Die meisten Schwangeren befanden sich im Mutterschutz, wenige waren entweder nicht berufstätig oder erhielten ein Beschäftigungsverbot. Lediglich 6,3% der Frauen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch berufstätig. Die Auswertung der sozioökonomischen Daten ist in Tabelle 3.1 aufgeführt.

### 3.1.2. Risikofaktoren

Bei der Hälfte der Patientinnen handelte es sich um die erste Schwangerschaft und gut zwei Drittel der Probandinnen waren Erstgebärende. Zu Einschluss der Studie waren 81,1% der Frauen normalgewichtig (Body Mass Index (BMI) zwischen  $>18,5 - 25,0$ ), 6,3% untergewichtig (BMI  $17,0 - 18,5$ ), 11,2% waren übergewichtig (BMI  $25,0 - 29,9$ ) und 1,4% waren adipös (BMI  $>29,9 - 31,9$ ). Vor der Entbindung wurde der BMI erneut erfasst. 20,3% der Frauen wiesen Normalgewicht auf, 51,7% Übergewicht, 21,0% waren adipös und bei 7,0% wurde das Gewicht nicht erfasst. 6,4% aller Frauen hatten sich vor der Schwan-

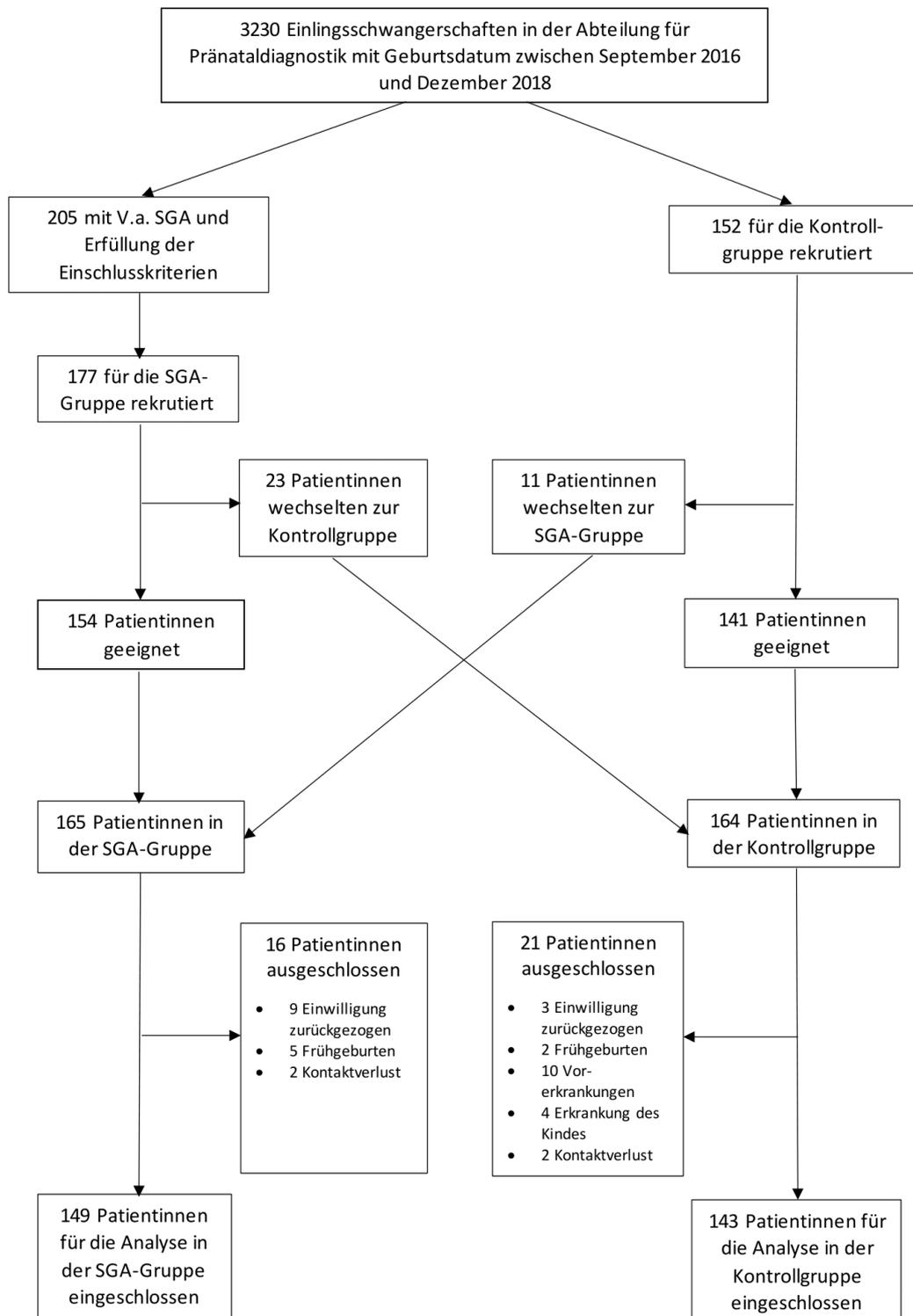


Abbildung 3.1.: Gruppenzuteilung der Studienteilnehmerinnen (modifiziert nach Lobmaier et al. (2021))

**Tabelle 3.1.:** Sozioökonomischer Status

Patientenzahl	143
Ethnizität	
Kaukasisch	136 (95,1)
Lateinamerikanisch	1 (0,7)
Naher und Mittlerer Osten	4 (2,8)
Asien	1 (0,7)
Sonstige	1 (0,7)
Hoher Bildungsstatus	105 (73,4)
Familienstand	
verheiratet	97 (67,8)
ledig	46 (32,2)
Berufstätigkeit	
Mutterschutz	113 (79)
Beschäftigungsverbot	8 (5,6)
Nicht berufstätig	11 (7,7)
Berufstätig	9 (6,3)
Arbeitsstatus unbekannt	2 (6,3)

gerschaft einer Fertilitätsbehandlung unterzogen. 2,8% der Kontrollpatientinnen gaben an, in der Schwangerschaft Zigaretten zu rauchen (zwischen 1-5 Zigaretten pro Tag). Ein Drogen- oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft wurde von allen Patientinnen verneint. Bei 1,4% der Probandinnen trat in einer vorherigen Schwangerschaft ein Intrauteriner Fruchttod (IUFT) auf. Bei 0,7% trat bei einer vorherigen Schwangerschaft eine FGR auf. Bei 5,6% der Frauen bestand der Z.n. Sectio. 32,2% der Probandinnen wiesen einen Risikofaktor laut Katalog A des Mutterpasses auf, 15,4% einen Risikofaktor laut Katalog B des Mutterpasses<sup>1</sup>. Tabelle 3.2 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Risikofaktoren.

## 3.2. Geburtoutcome

Das durchschnittliche Kindsgewicht bei Geburt betrug 3488 Gramm. Die meisten Geburten (30,07 %) fanden zwischen SSW 39+0 und 39+6 statt. Bei 30,8% der Frauen erfolgte

<sup>1</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/83-691-707/2021-08-19\\_G-BA\\_Mutterpass\\_web.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-707/2021-08-19_G-BA_Mutterpass_web.pdf) (Abgerufen am 4.7.2022)

**Tabelle 3.2.:** Mütterliche Charakteristika

Patientenzahl	143
Alter (Jahre)	32,2 ( $\pm$ 4,3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
vor der SS	22,0 ( $\pm$ 2,7)
nach der SS	27,5 ( $\pm$ 3,3)
Systolischer RR	114 ( $\pm$ 14)
Diastolischer RR	73 ( $\pm$ 10)
Autoimmunerkrankung	5 (4)
Medikamenteneinnahme	
Aspirin	6 (4)
Progesteron	10 (7)
Parität	
Nulliparität	96 (67,1)
Primiparität	37 (25,9)
Biparität	8 (5,6)
Multiparität	2 (1,4)
Zigarettenkonsum	4 (2,8)
Risikofaktoren	
Z.n. Frühgeburt	1 (0,7)
Z.n. FGR	1 (0,7)
Z.n. IUFT	1 (0,7)
Z.n. Sectio	8 (5,6)
Z.n. Fertilitätsbehandlung	9 (6,4)

**Tabelle 3.3.:** Geburtsoutcome

GA bei Geburt	39.9 ( $\pm 1.2$ )
Geschlecht	
männlich	64 (44.8)
weiblich	79 (55.2)
Geburtseinleitung	44 (30.8)
Geburtsmodus	
Spontan	102 (71.3)
Primäre Sectio	12 (8.4)
Sekundäre Sectio	16 (11.2)
Vaginal operativ	13 (9.1)
Kindsgewicht [g]	3488 ( $\pm 369$ )
Perzentile (nach Voigt)	47.9 (22.7)
Kindslänge [cm]	52.6 ( $\pm 2.6$ )
Kopfumfang [cm]	34.9 ( $\pm 1.6$ )
APGAR	
Minute 1	8.7 ( $\pm 1.1$ )
Minute 5	9.5 ( $\pm 1.0$ )
Minute 10	9.8 ( $\pm 0.6$ )
5-Minuten-APGAR	15 (10.5)
<7	
Nabelschnur-pH	7.3 ( $\pm 0.1$ )
pH <7.15	4.0 (2.8)
Aufenthalt NICU	2 (1.4)
Aufenthalt IMC	6 (4.2)

eine Geburtseinleitung, Gründe hierfür waren u.a. Terminüberschreitung, vorzeitiger Blasensprung, Oligohydramnion oder ein suspektes CTG. Eine Lungenreife war in keinem der Fälle erforderlich. Der Großteil der Geburten erfolgte spontan vaginal (71,3%), 9,1% der Geburten wurde vaginal-operativ durchgeführt und insgesamt 19,6% Geburten wurden als Sectio cesarea durchgeführt. 12 Sectiones (8,4%) erfolgten primär und 16 (11,2%) sekundär. Gründe für die Entscheidung zur operativen Entbindung waren Wunschsectio, Beckenendlage, Geburtsstillstand, ein pathologisches CTG, Infektzeichen, Makrosomie des Kindes und Re-Sectio aufgrund des Z.n. Sectio. Es wurden 64 (44,8%) männliche und 79 (55,2%) weibliche Säuglinge geboren. Der durchschnittliche APGAR nach 5 Minuten betrug 9,5 ( $\pm 1,0$ ). Der durchschnittliche Nabelschnur-pH-Wert lag bei 7,3 ( $\pm 1,0$ ). Bei 10,5% aller Säuglinge lag der initial bestimmte Nabelschnur-pH-Wert bei  $\leq 7,15$ , bei insgesamt 2,8% lag der pH-Wert  $\leq 7,10$ . Zwei Säuglinge wurden auf der Neugeborenen-Intensivstation behandelt, 6 weitere wurden nach der Geburt auf die Überwachungsstation aufgenommen. Gründe für die Überwachung waren peripartale Infektionen, Atmungs- und Temperaturregulationsstörungen. Tabelle 3.3 enthält die Daten der Geburtsoutcomes.

### 3.3. Fetale Biometrie

In den Tabellen 3.4 und 3.5 sind die Ergebnisse der fetalen Biometrie festgehalten. Über den Verlauf der Schwangerschaft zeigt sich ein kontinuierliches Wachstum mit Zunahme von Biparietaler Kopfdurchmesser (BPD), Kopfumfang (KU), Abdomenumfang (AU), Femurlänge (FL) und berechnetem Schätzwicht angepasst an das maternale Gewicht und Größe nach Voigt et al. (2014). Letzteres sowie die entsprechenden Perzentilen wurden als Median mit den Interquartilsabständen angegeben.

Das Schätzwicht (EFW) korreliert stark positiv mit dem Geburtsgewicht (GG) (siehe Tab 3.6).

**Tabelle 3.4.:** Fetale Biometrie

SSW	N	BPD [mm]		KU [mm]		AU [mm]		FL [mm]	
32	15	85.0	(±2.9)	300.6	(±9.4)	287.2	(±12.2)	61.9	(±1.6)
33	15	87.6	(±3.1)	309.0	(±9.5)	297.5	(±18.5)	62.3	(±1.6)
34	16	90.2	(±4.2)	314.6	(±14.9)	303.0	(±9.9)	64.9	(±1.9)
35	15	91.4	(±3.9)	319.5	(±11.0)	310.7	(±14.6)	65.7	(±2.7)
36	17	91.9	(±2.4)	320.8	(±6.4)	316.9	(±14.7)	67.6	(±3.1)
37	16	93.8	(±2.8)	333.7	(±20.2)	333.5	(±12.3)	68.8	(±2.5)
38	18	94.6	(±3.7)	327.7	(±11.7)	330.4	(±16.5)	69.4	(±4.5)
39	15	95.6	(±1.6)	331.4	(±8.2)	345.5	(±12.2)	71.4	(±1.6)
40	12	97.6	(±2.7)	339.1	(±9.0)	359.3	(±11.2)	73.7	(±1.5)

**Tabelle 3.5.:** Fetales Schätzwert

SSW	N	EFW [g]		Perzentile	
32	15	1963	(1927 - 2150)	36	(27-59)
33	15	2230	(1986 - 2356)	41	(19-74)
34	16	2428	(2263 - 2599)	46	(27-68)
35	15	2660	(2374 - 2840)	48	(14-66)
36	17	2816	(2469 - 2924)	40	(13-51)
37	16	3120	(2880 - 3234)	53	(32-66)
38	18	3110	(2864 - 3386)	39	(15-55)
39	15	3359	(3189 - 3457)	40	(27-56)
40	12	3726	(3606 - 3990)	59	(45-73)

**Tabelle 3.6.:** Korrelation des fetalen Schätzwertes mit dem Geburtsgewicht

Variable	Korrelation	Signifikanz
EFW	0.427	<.001

**Tabelle 3.7.:** Fetomaternaler Doppler

SSW	N	UtA PI	N	UA PI	N	ACM PI	N	CPR
32	13	0.66 (±0.12)	15	0.92 (±0.17)	14	1.74 (±0.43)	14	1.88 (±0.47)
33	13	0.69 (±0.13)	17	0.85 (±0.17)	16	1.98 (±0.31)	16	2.31 (±0.38)
34	11	0.72 (±0.15)	16	0.93 (±0.12)	16	2.04 (±0.21)	16	2.22 (±0.36)
35	10	0.57 (±0.08)	15	0.91 (±0.14)	13	1.58 (±0.29)	13	1.73 (±0.25)
36	7	0.68 (±0.15)	18	0.78 (±0.13)	17	1.65 (±0.24)	17	2.16 (±0.37)
37	6	0.65 (±0.12)	16	0.81 (±0.10)	10	1.64 (±0.32)	10	2.02 (±0.45)
38	6	0.80 (±0.15)	17	0.82 (±0.13)	15	1.49 (±0.17)	15	1.87 (±0.46)
39	9	0.71 (±0.10)	15	0.78 (±0.08)	15	1.36 (±0.21)	15	1.78 (±0.33)
40	9	0.61 (±0.09)	12	0.82 (±0.12)	10	1.30 (±0.16)	10	1.66 (±0.39)

**Tabelle 3.8.:** Fetale Aorta abdominalis

SSW	N	ADD [mm]	ASD [mm]	Aortic strain [%]	N	IMD [mm]
32	14	4.12 (±0.54)	5.08 (±0.57)	23.7 (±5.9)	15	0.48 (±0.05)
33	12	4.17 (±0.53)	5.13 (±0.47)	23.4 (±7.2)	15	0.48 (±0.06)
34	14	4.34 (±0.51)	5.39 (±0.60)	24.2 (±4.9)	16	0.48 (±0.06)
35	12	5.04 (±0.69)	6.17 (±0.77)	22.9 (±6.8)	15	0.44 (±0.06)
36	15	4.98 (±0.79)	6.07 (±0.84)	22.4 (±4.6)	16	0.47 (±0.06)
37	14	5.13 (±0.75)	6.28 (±0.91)	22.6 (±5.4)	16	0.47 (±0.05)
38	13	5.55 (±0.68)	6.65 (±0.80)	20.1 (±6.6)	16	0.46 (±0.05)
39	12	5.28 (±0.61)	6.31 (±0.66)	19.5 (±5.0)	15	0.45 (±0.05)
40	12	5.53 (±0.45)	6.62 (±0.64)	19.8 (±4.2)	12	0.45 (±0.08)

### 3.4. Fetomaternales Gefäßsystem

Tabelle 3.7 bildet die erhobenen Dopplerparameter ab. Insgesamt zeigen sich Werte, die im Referenzbereich bereits etablierter Normwerte liegen (Schmidt & Kurjak, 2001).

### 3.5. Fetale Aorta

Die Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis während Diastole (ADD) und Systole (ASD) nehmen kontinuierlich zu (siehe Tab. 3.8 und Abb. 3.2).

Das Verhältnis des systolischen zu diastolischen Durchmessers der fetalen Aorta abdominalis wurde als Aortic strain berechnet (siehe Formel 2.3) und nimmt im Verlauf deutlich

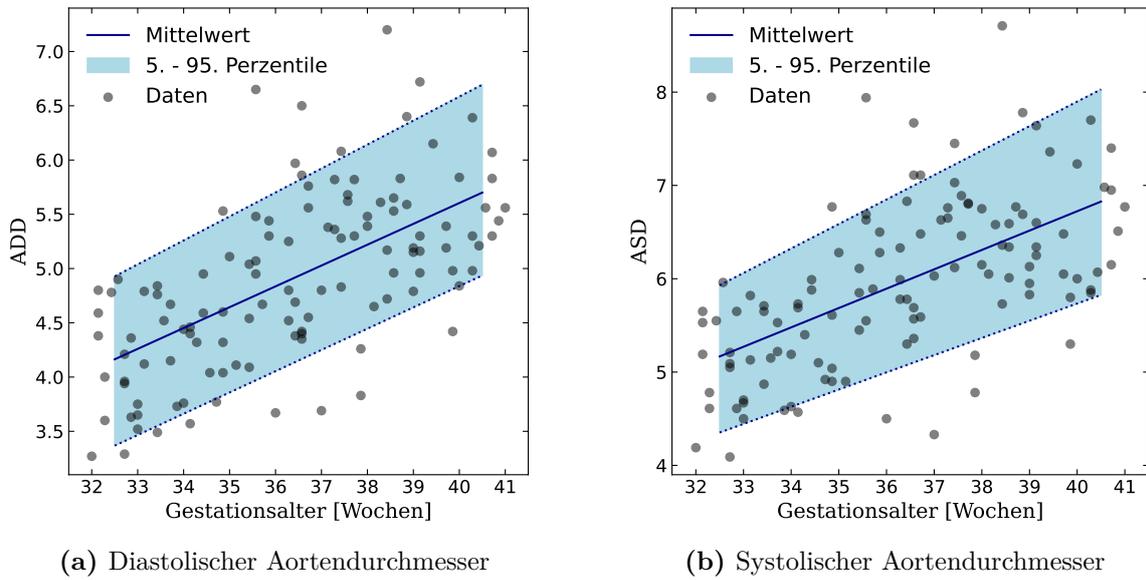


Abbildung 3.2.: Durchmesser der Aorta abdominalis während Diastole und Systole

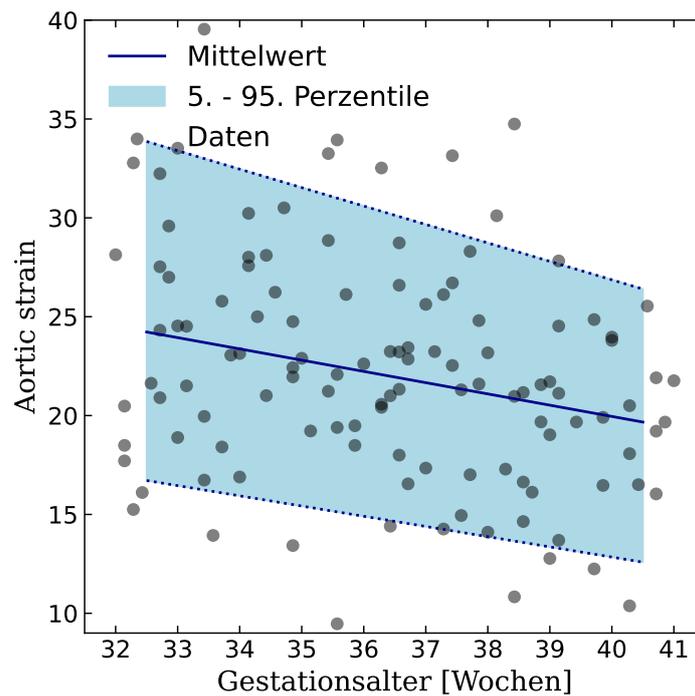
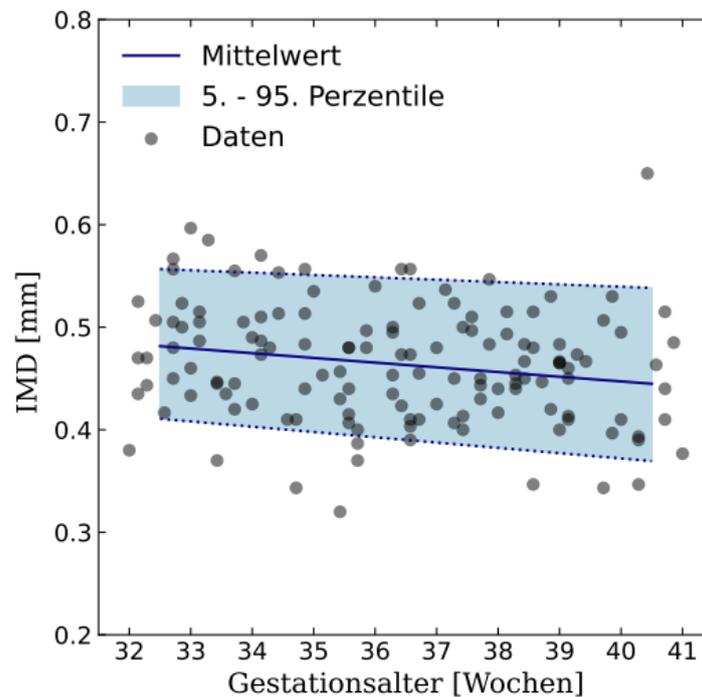


Abbildung 3.3.: Aortic Strain

ab (siehe Abb. 3.3). Der Durchmesser der Intima media der fetalen Aorta nimmt über den Verlauf des 3. Trimenons leichtgradig ab (siehe Abb. 3.4 und Tab. 3.8). Es zeigt sich



**Abbildung 3.4.:** Durchmesser der Intima media der fetalen Aorta

**Tabelle 3.9.:** Korrelation der IMD, Durchmesser der Aorta abdominalis während Diastole und Systole und Aortic strain mit dem Gestationsalter

Variable	Korrelation	Signifikanz
IMD	-0.179	<b>0.037</b>
ADD	0.626	< <b>0,001</b>
ASD	0.606	< <b>0,001</b>
Aortic strain	-0.269	<b>0,003</b>

eine statistisch signifikante, leicht negative Korrelation zwischen dem Gestationsalter und dem Durchmesser der Intima media (siehe Tab. 3.9).

Das Gestationsalter korreliert positiv mit den Durchmessern des Aorta abdominalis während der Diastole und Systole. Es besteht eine leichte negative Korrelation zwischen dem Gestationsalter und dem Aortic strain (siehe Tab. 3.9).

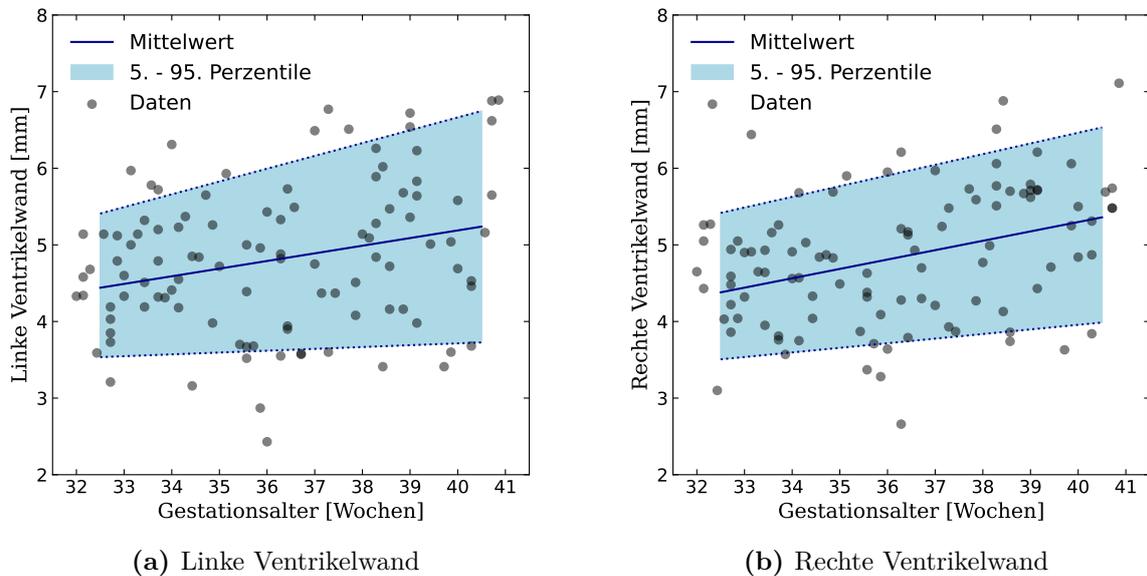


Abbildung 3.5.: Durchmesser der Ventrikelwände

## 3.6. Fetale funktionelle Echokardiografie

### 3.6.1. Kardiomorpometrie

Mittelwerte und Standardabweichung für die einzelnen Parameter der Kardiomorphometrie werden in Tabelle 3.10 präsentiert.

Wie in Abb. 3.5 dargestellt, zeigt sich über den Verlauf des 3. Trimenons ein kontinuierliches Wachstum der Ventrikelwände. Ebenso findet eine zunehmende Verdickung des Ventrikelseptums statt (siehe Abb. 3.6). Sowohl Längs- als auch Querdurchmesser der Ventrikel vergrößern sich über das dritte Trimenon (siehe Abb. 3.7 und Abb. 3.8). Die Messungen des rechten Ventrikels weisen eine höhere Schwankungsbreite der Messpunkte auf, als die anderen Parameter. Der rechte Sphärizitätsindex nimmt über den Verlauf der Schwangerschaft leicht ab (siehe Abb. 3.9), da der Ventrikelquerdurchmesser sich rascher vergrößert als der Längsdurchmesser. Der Sphärizitätsindex des linken Ventrikels bleibt dahingegen fast konstant und zeigt nur eine minimale Abnahme.

Am stärksten korreliert der Querdurchmesser des rechten Ventrikels mit dem Gestationsalter (siehe Tabelle 3.11). Zwischen den Werten der Längsdurchmesser beider Ventrikel,

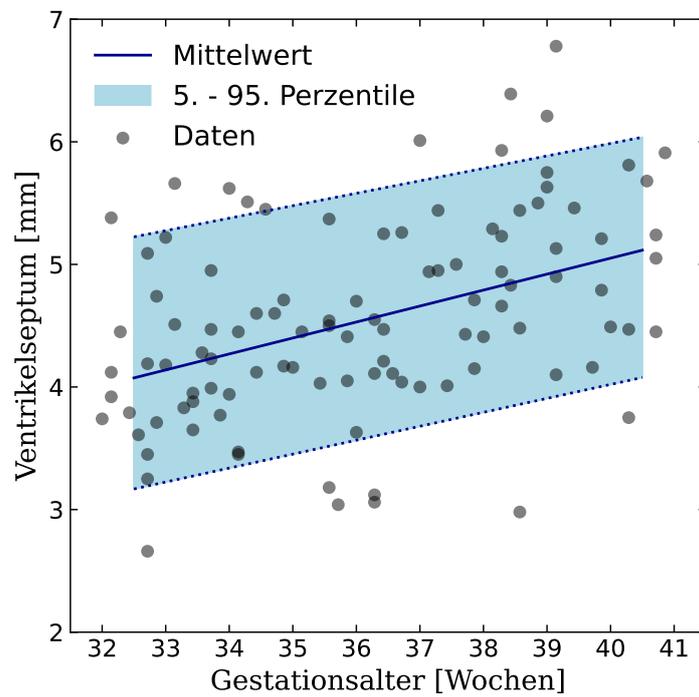
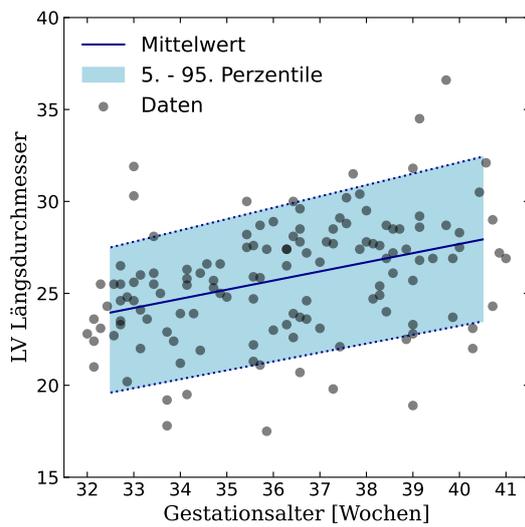
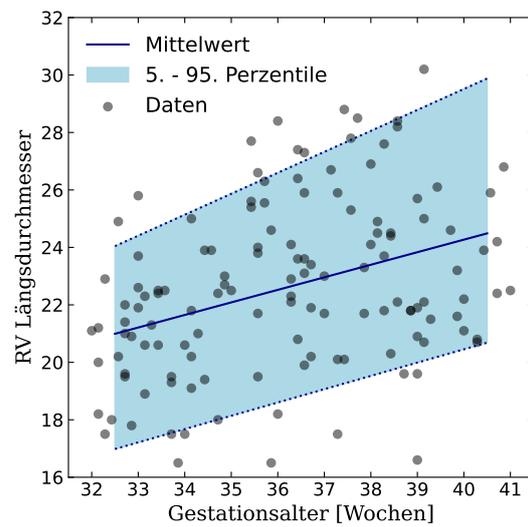


Abbildung 3.6.: Durchmesser des Ventrikelseptums

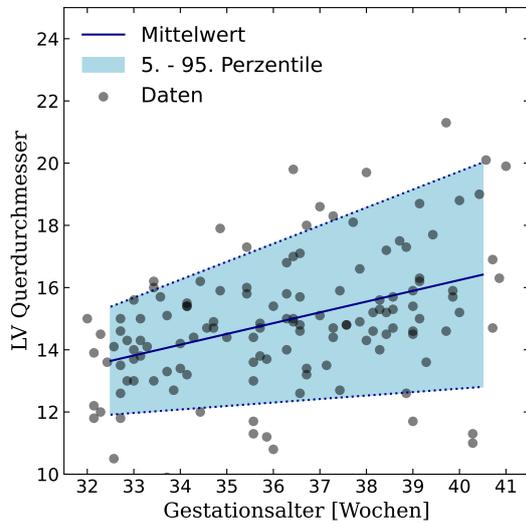


(a) Längsdurchmesser LV

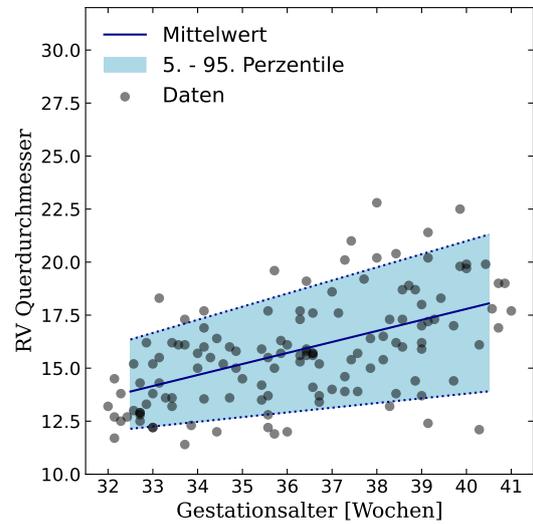


(b) Längsdurchmesser RV

Abbildung 3.7.: Längsdurchmesser der Ventrikel

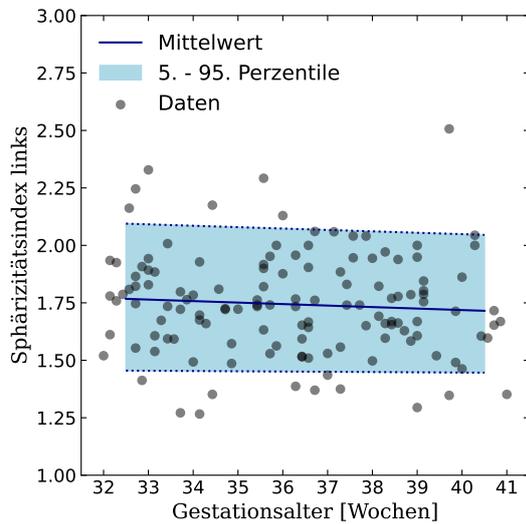


(a) Querdurchmesser LV

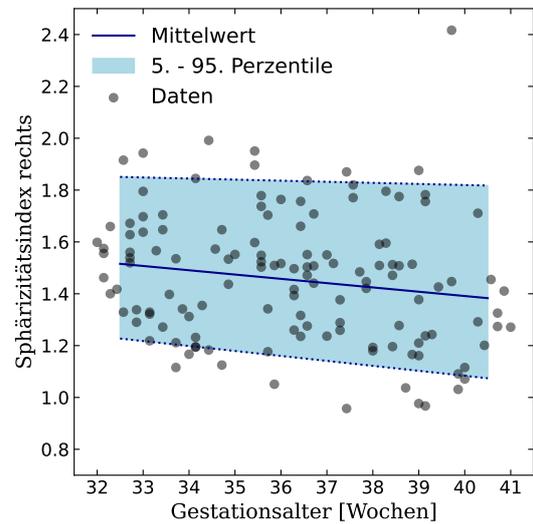


(b) Querdurchmesser RV

Abbildung 3.8.: Querdurchmesser der Ventrikel

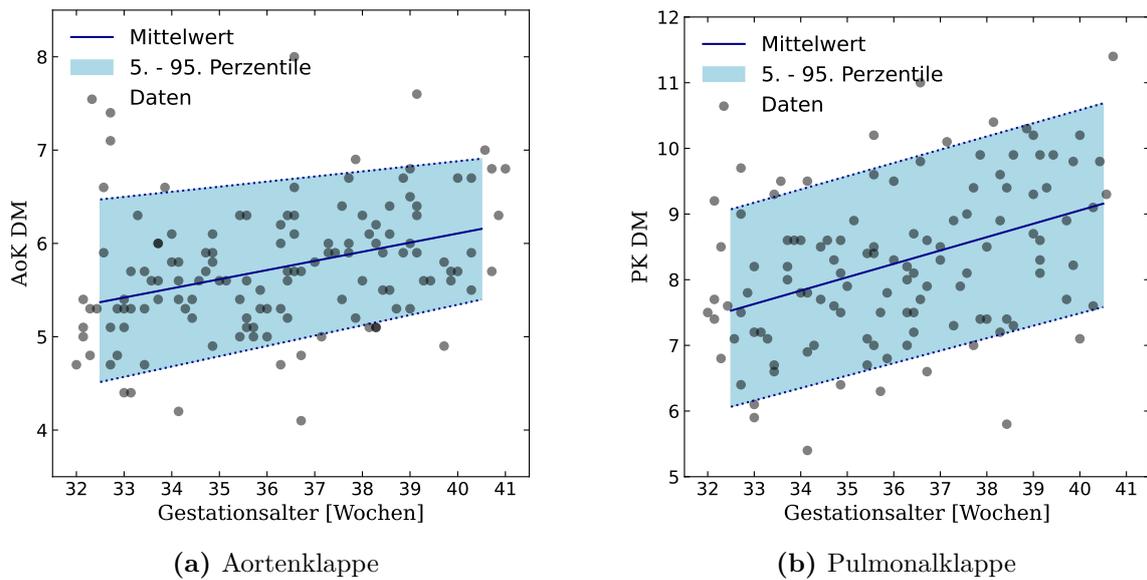


(a) Sphärizitätsindex links



(b) Sphärizitätsindex rechts

Abbildung 3.9.: Sphärizitätsindizes links und rechts



**Abbildung 3.10.:** Durchmesser von Aorten- und Pulmonalklappe

Querdurchmesser des linken Ventrikels sowie der Wanddicke des rechten Ventrikels und der Septumdicke besteht ein mittlerer Zusammenhang mit dem Gestationsalter. Die Wanddicke des linken Ventrikels korreliert hingegen nur schwach mit dem Gestationsalter. Der Sphärizitätsindex des rechten Ventrikels weist eine schwache, negative Korrelation mit dem Gestationsalter auf, wohingegen zwischen dem Sphärizitätsindex des linken Ventrikels kein Zusammenhang mit dem Gestationsalter gezeigt werden kann.

Zusammengefasst können signifikante Korrelationen der Längs- und Querdurchmesser, der Durchmesser der Ventrikelwände und des Septums mit dem Gestationsalter gezeigt werden. Der Sphärizitätsindex des rechten Ventrikels weist ebenfalls eine signifikante Korrelation auf, wohingegen der Sphärizitätsindex des linken Ventrikels nicht mit der fortschreitenden Schwangerschaftswoche korreliert, da er nahezu konstante Werte ergibt.

### 3.6.2. Systolische Herzfunktion

Die Tabellen 3.12 und 3.13 bilden die Mittelwerte mitsamt Standardabweichung für die systolischen Herzfunktionsparameter ab. Die Durchmesser von Aorten- und Pulmonalklappe vergrößern sich über das letzte Trimenon, wobei der Pulmonalklappendurchmesser

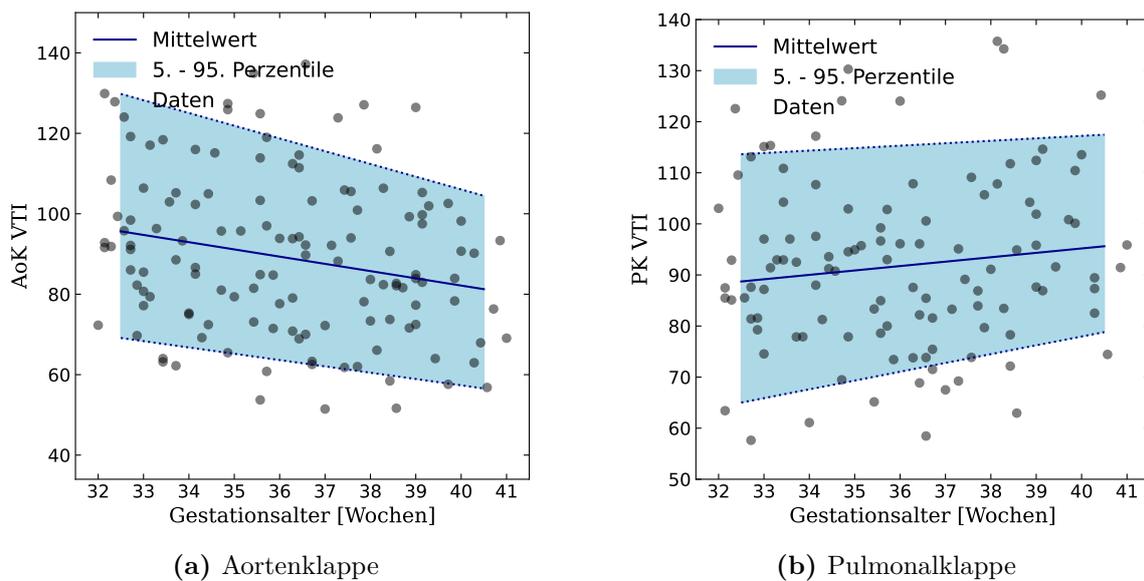
Tabelle 3.10.: Kardiomorphometrie

SSW	N	RV längs [mm]	N	RV quer [mm]	N	RV SI
32	16	20.39 ( $\pm 1.99$ )	16	12.95 (12.70-14.18)	16	1.53 ( $\pm 0.16$ )
33	16	21.12 ( $\pm 2.37$ )	16	14.05 (12.53-16.10)	16	1.48 ( $\pm 0.24$ )
34	14	21.32 ( $\pm 2.31$ )	14	15.60 (14.65-16.10)	14	1.41 ( $\pm 0.27$ )
35	14	23.13 ( $\pm 3.98$ )	14	14.75 (13.33-16.00)	14	1.56 ( $\pm 0.25$ )
36	18	23.42 ( $\pm 2.81$ )	18	15.65 (14.93-16.40)	18	1.51 ( $\pm 0.18$ )
37	13	23.88 ( $\pm 3.59$ )	13	15.70 (14.30-18.90)	13	1.46 ( $\pm 0.26$ )
38	16	24.04 ( $\pm 2.72$ )	15	17.30 (15.40-18.90)	15	1.42 ( $\pm 0.23$ )
39	15	23.63 ( $\pm 4.45$ )	15	17.20 (15.90-19.80)	15	1.40 ( $\pm 0.40$ )
40	10	23.05 ( $\pm 2.11$ )	10	18.40 (16.70-19.75)	10	1.31 ( $\pm 0.18$ )
SSW	N	LV längs [mm]	N	LV quer [mm]	N	LV SI
32	16	23.71 ( $\pm 1.70$ )	16	13.55 (12.05-14.45)	16	1.80 ( $\pm 0.22$ )
33	16	24.69 ( $\pm 3.61$ )	16	14.05 (13.08-15.48)	16	1.76 ( $\pm 0.24$ )
34	14	24.52 ( $\pm 2.20$ )	14	14.80 (14.00-15.60)	14	1.67 ( $\pm 0.23$ )
35	14	25.20 ( $\pm 3.53$ )	14	14.10 (12.68-15.09)	14	1.81 ( $\pm 0.20$ )
36	18	25.93 ( $\pm 2.77$ )	18	15.00 (13.85-16.85)	18	1.72 ( $\pm 0.23$ )
37	13	27.16 ( $\pm 3.46$ )	13	14.90 (14.55-17.35)	13	1.76 ( $\pm 0.23$ )
38	16	26.71 ( $\pm 1.94$ )	16	15.25 (14.53-16.83)	16	1.73 ( $\pm 0.14$ )
39	14	27.46 ( $\pm 4.71$ )	15	15.70 (14.60-16.30)	14	1.73 ( $\pm 0.30$ )
40	10	27.09 ( $\pm 3.19$ )	10	16.60 (13.85-19.23)	10	1.70 ( $\pm 0.22$ )
SSW	N	RV Wanddicke [mm]	N	LV Wanddicke [mm]	N	Septumdicke [mm]
32	14	4.50 ( $\pm 0.61$ )	14	4.34 ( $\pm 0.61$ )	14	4.01 ( $\pm 0.73$ )
33	13	4.64 ( $\pm 0.78$ )	14	4.94 ( $\pm 0.60$ )	14	4.33 ( $\pm 0.59$ )
34	12	4.76 ( $\pm 0.57$ )	12	4.82 ( $\pm 0.84$ )	12	4.51 ( $\pm 0.74$ )
35	10	4.20 ( $\pm 0.75$ )	10	4.24 ( $\pm 0.91$ )	10	4.17 ( $\pm 0.68$ )
36	12	4.66 ( $\pm 1.00$ )	12	4.39 ( $\pm 1.03$ )	12	4.21 ( $\pm 0.71$ )
37	9	4.92 ( $\pm 0.84$ )	9	5.05 ( $\pm 1.20$ )	10	4.76 ( $\pm 0.65$ )
38	12	5.30 ( $\pm 1.02$ )	13	5.09 ( $\pm 0.82$ )	12	5.01 ( $\pm 0.86$ )
39	11	5.35 ( $\pm 0.78$ )	11	5.21 ( $\pm 1.14$ )	11	5.28 ( $\pm 0.81$ )
40	10	5.39 ( $\pm 0.83$ )	10	5.41 ( $\pm 1.11$ )	9	4.98 ( $\pm 0.74$ )

**Tabelle 3.11.:** Korrelation der kardiomorphologischen Merkmale mit dem Gestationsalter

Variable	Korrelation	Signifikanz
RV Längsdurchmesser	0.347	< <b>0,001</b>
RV Querdurchmesser	0.557*	< <b>0,001</b>
RV Wanddicke	0.354	< <b>0,001</b>
LV Längsdurchmesser	0.370	< <b>0,001</b>
LV Querdurchmesser	0.419*	< <b>0,001</b>
LV Wanddicke	0.261	<b>0,007</b>
Septumdicke	0.432	< <b>0,001</b>
SI RV	-0.185	<b>0,035</b>
SI LV	-0.087	0,326

\*Korrelation nach Spearman

**Abbildung 3.11.:** VTI von Aorten- und Pulmonalklappe

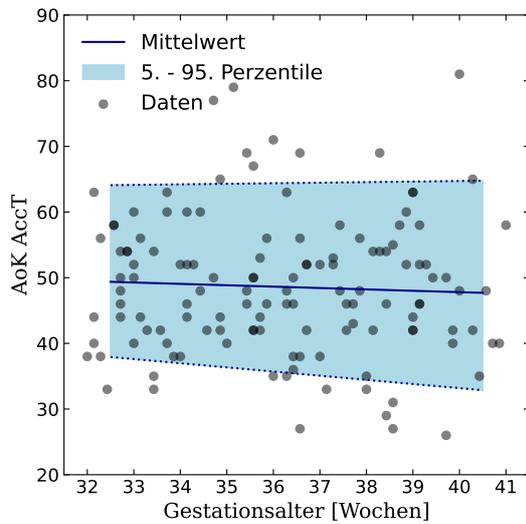
stärker zunimmt (siehe Abb. 3.10). Beide Klappendurchmesser zeigen eine gute Korrelation mit dem Gestationsalter. Das VTI über der Aortenklappe nimmt über das letzte Drittel der Schwangerschaft ab, während das VTI über der Pulmonalklappe leichtgradig zunimmt (siehe Abb. 3.11). Das VTI über der Aortenklappe korreliert leicht negativ mit dem Gestationsalter, während sich für das VTI über der Pulmonalklappe keine signifikante Korrelation zeigt.

Tabelle 3.12.: Systolische Herzfunktion

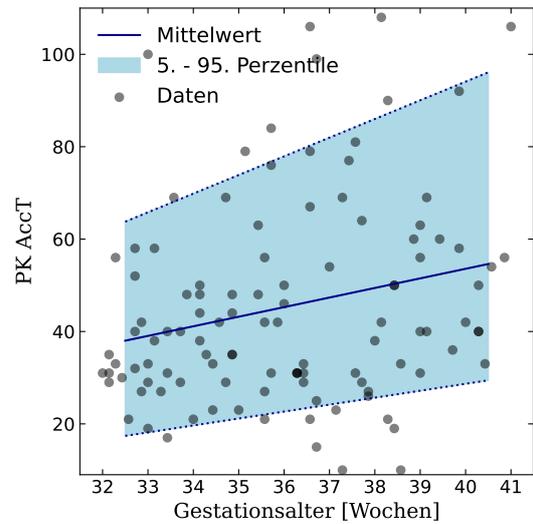
SSW	N	DM AoK [mm]	N	VTI AoK [mm]	N	HF LV [ $\text{min}^{-1}$ ]
32	15	5.5 ( $\pm 0.9$ )	16	96.6 ( $\pm 16.9$ )	16	137 (130-148)
33	17	5.5 ( $\pm 0.6$ )	15	89.4 ( $\pm 18.5$ )	15	141 (131-146)
34	16	5.5 ( $\pm 0.5$ )	15	93.2 ( $\pm 21.0$ )	14	141 (132-144)
35	13	5.5 ( $\pm 0.4$ )	15	91.9 ( $\pm 23.7$ )	15	136 (132-143)
36	18	5.7 ( $\pm 0.9$ )	17	90.3 ( $\pm 20.9$ )	16	140 (132-146)
37	12	5.9 ( $\pm 0.6$ )	13	89.5 ( $\pm 23.6$ )	12	137 (132-159)
38	16	5.8 ( $\pm 0.5$ )	15	81.3 ( $\pm 17.1$ )	15	136 (129-140)
39	14	6.0 ( $\pm 0.7$ )	15	87.9 ( $\pm 17.8$ )	15	135 (131-139)
40	10	6.3 ( $\pm 0.6$ )	9	78.4 ( $\pm 15.0$ )	8	134 (131-138)
SSW	N	AccT AoK [ms]	N	DecT AoK [ms]	N	SV LV [ml]
32	16	49 ( $\pm 9$ )	16	216 ( $\pm 37$ )	15	21 (15-26)
33	15	47 ( $\pm 10$ )	15	205 ( $\pm 42$ )	15	20 (16-25)
34	15	51 ( $\pm 10$ )	14	201 ( $\pm 53$ )	15	22 (19-24)
35	15	52 ( $\pm 12$ )	13	169 ( $\pm 46$ )	13	20 (17-25)
36	17	47 ( $\pm 12$ )	17	196 ( $\pm 43$ )	17	24 (17-30)
37	13	47 ( $\pm 7$ )	13	213 ( $\pm 50$ )	11	25 (18-30)
38	15	47 ( $\pm 13$ )	15	207 ( $\pm 47$ )	14	23 (17-26)
39	15	48 ( $\pm 10$ )	15	199 ( $\pm 44$ )	14	26 (20-31)
40	9	51 ( $\pm 15$ )	9	181 ( $\pm 40$ )	8	24 (22-29)
SSW	N	DM PK [mm]	N	VTI PK [mm]	N	HF RV [ $\text{min}^{-1}$ ]
32	13	7.9 ( $\pm 1.0$ )	14	86.6 ( $\pm 15.3$ )	14	137 ( $\pm 8$ )
33	14	7.7 ( $\pm 1.1$ )	14	94.8 ( $\pm 13.2$ )	13	137 ( $\pm 7$ )
34	16	7.8 ( $\pm 1.0$ )	15	95.2 ( $\pm 19.2$ )	15	138 ( $\pm 6$ )
35	14	7.9 ( $\pm 1.1$ )	12	87.3 ( $\pm 11.5$ )	12	137 ( $\pm 12$ )
36	16	8.2 ( $\pm 1.1$ )	15	85.6 ( $\pm 17.0$ )	15	140 ( $\pm 9$ )
37	12	8.5 ( $\pm 1.0$ )	11	85.8 ( $\pm 13.6$ )	11	137 ( $\pm 10$ )
38	12	8.5 ( $\pm 1.5$ )	11	97.9 ( $\pm 23.7$ )	11	136 ( $\pm 8$ )
39	13	9.0 ( $\pm 0.8$ )	10	100.2 ( $\pm 10.0$ )	10	134 ( $\pm 8$ )
40	7	9.2 ( $\pm 1.5$ )	8	95.0 ( $\pm 16.6$ )	8	135 ( $\pm 8$ )
SSW	N	AccT PK [ms]	N	DecT PK [ms]	N	SV RV [ml]
32	14	33 (30-45)	14	285 ( $\pm 46$ )	12	42 (34-54)
33	14	36 (29-51)	14	283 ( $\pm 44$ )	13	39 (34-48)
34	15	38 (33-48)	14	289 ( $\pm 60$ )	15	44 (33-55)
35	12	45 (28-73)	10	269 ( $\pm 86$ )	11	36 (32-55)
36	15	31 (29-67)	15	281 ( $\pm 62$ )	14	41 (36-56)
37	11	31 (26-69)	11	281 ( $\pm 73$ )	10	43 (36-59)
38	11	42 (21-60)	11	302 ( $\pm 62$ )	8	37 (28-88)
39	10	57 (39-65)	10	282 ( $\pm 64$ )	9	61 (52-74)
40	8	46 (40-56)	8	285 ( $\pm 101$ )	5	51 (43-74)

**Tabelle 3.13.:** Systolische Funktion (Fortsetzung)

SSW	N	MV LV [ml/min]	N	MV RV [ml/min]	N	HMV [ml/min]
32	15	302 (204-387)	12	562 (435-777)	12	468 ( $\pm 147$ )
33	15	279 (230-339)	12	543 (447-667)	10	410 ( $\pm 114$ )
34	14	306 (264-356)	15	600 (466-741)	14	473 ( $\pm 118$ )
35	13	282 (239-346)	11	502 (410-724)	11	441 ( $\pm 109$ )
36	16	323 (228-405)	14	564 (467-771)	13	481 ( $\pm 118$ )
37	10	321 (254-478)	9	590 (499-794)	7	544 ( $\pm 152$ )
38	14	321 (210-343)	8	501 (382-1247)	7	534 ( $\pm 261$ )
39	14	351 (254-405)	8	774 (702-1033)	8	575 ( $\pm 120$ )
40	7	326 (285-375)	5	703 (555-1049)	4	471 ( $\pm 54$ )
	N	MAPSE [mm]	N	TAPSE [mm]		
32	13	4.99 ( $\pm 0.65$ )	15	6.98 ( $\pm 0.86$ )		
33	14	4.83 ( $\pm 0.60$ )	13	7.98 ( $\pm 1.23$ )		
34	14	5.52 ( $\pm 0.70$ )	15	7.49 ( $\pm 1.06$ )		
35	14	5.61 ( $\pm 0.85$ )	14	7.62 ( $\pm 0.64$ )		
36	16	5.63 ( $\pm 0.88$ )	16	7.84 ( $\pm 1.04$ )		
37	12	6.11 ( $\pm 0.80$ )	12	8.42 ( $\pm 1.19$ )		
38	17	5.59 ( $\pm 1.16$ )	14	7.93 ( $\pm 0.73$ )		
39	14	5.70 ( $\pm 1.02$ )	13	8.42 ( $\pm 1.09$ )		
40	10	5.91 ( $\pm 0.83$ )	11	8.27 ( $\pm 0.95$ )		
	N	S'-Welle MK [mm/s]	N	S'-Welle TK [mm/s]		
32	14	6.1 (5.9-6.3)	13	6.6 (6.3-7.4)		
33	14	5.2 (4.7-5.9)	14	6.8 (6.0-8.0)		
34	10	4.9 (4.6-6.0)	11	5.9 (5.5-6.2)		
35	10	5.3 (4.7-6.8)	9	7.0 (6.6-8.1)		
36	13	6.9 (6.2-7.3)	13	6.9 (5.9-8.4)		
37	10	6.3 (5.3-7.4)	9	6.6 (5.5-7.7)		
38	9	6.2 (5.1-7.6)	8	6.4 (5.9-7.2)		
39	9	6.5 (6.3-7.3)	8	6.7 (6.0-10.3)		
40	11	6.6 (6.0-7.4)	11	6.7 (5.9-8.3)		

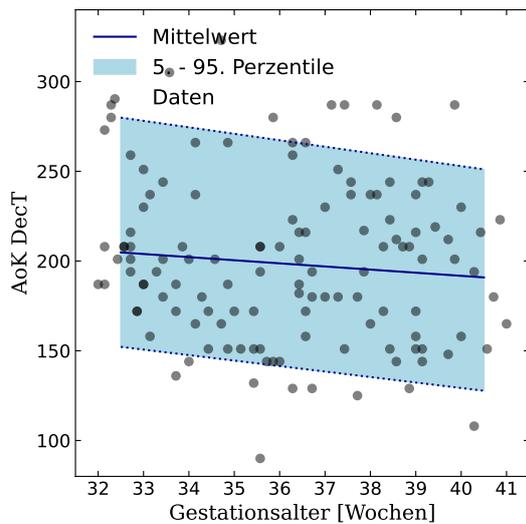


(a) Aortenklappe

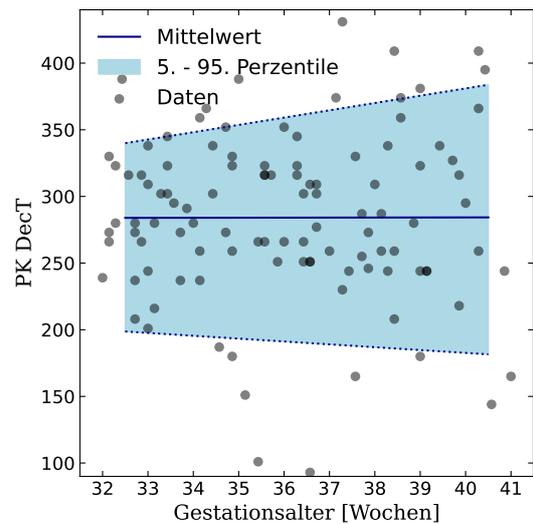


(b) Pulmonalklappe

Abbildung 3.12.: Akzelerationszeit von Aorten- und Pulmonalklappe



(a) Aortenklappe



(b) Pulmonalklappe

Abbildung 3.13.: Dezelerationszeit von Aorten- und Pulmonalklappe

Die Akzelerationszeit über der Aortenklappe bleibt nahezu konstant, während die Akzelerationszeit über der Pulmonalklappe eine deutliche Zunahme zeigt (siehe Abb. 3.12). Letztere korreliert zudem signifikant positiv mit dem Gestationsalter.

Die Dezelerationszeit über der Aortenklappe nimmt leichtgradig ab, die Dezelerations-

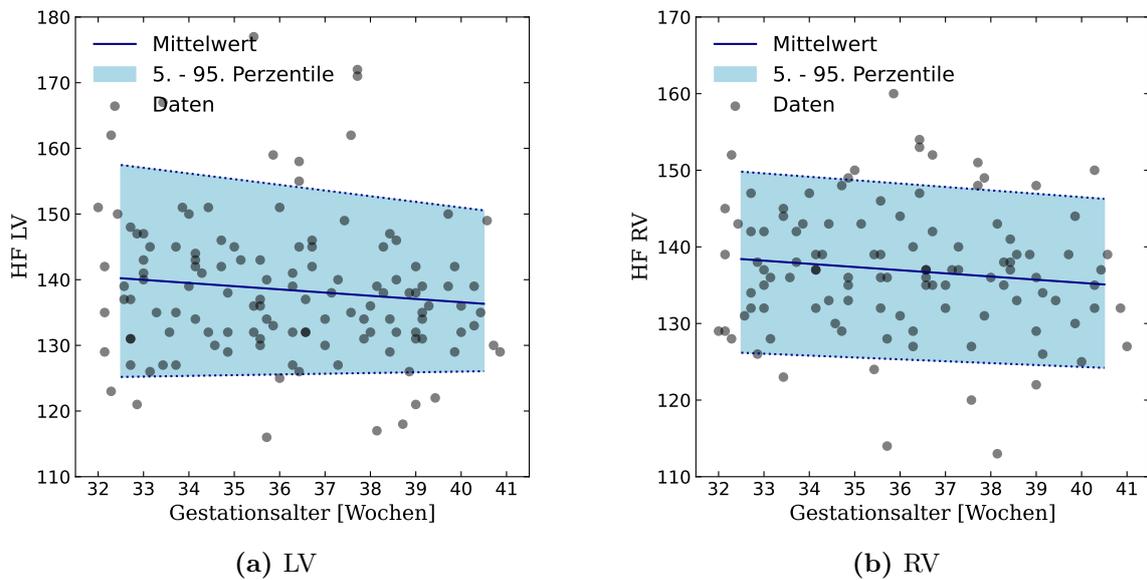
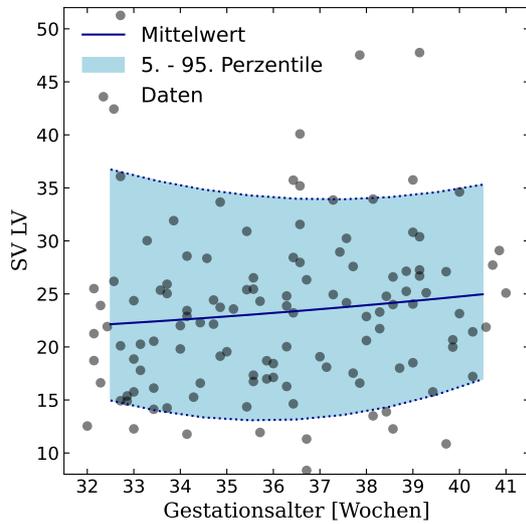


Abbildung 3.14.: Herzfrequenzen

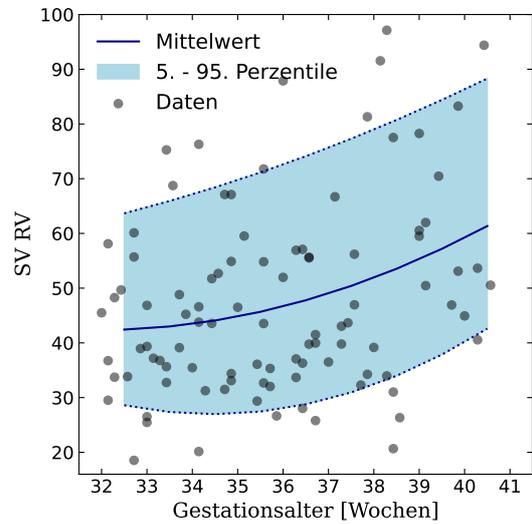
zeit über der Pulmonalklappe bleibt jedoch konstant (siehe Abb. 3.13). Beide Parameter korrelieren nicht signifikant mit dem Gestationsalter und weisen zudem sehr hohe Messchwankungen auf.

Die Herzfrequenz wurde für die Berechnung von Schlag- und Minutenvolumina für beide Ventrikel getrennt bestimmt (siehe Abb. 3.14). Insgesamt zeigt sich ein leicht negativer Trend zum Ende der Schwangerschaft ohne signifikante Korrelation mit der SSW. Da die fetale Herzfrequenz je nach Aktivität stark schwankt, zeigen sich hier keine relevanten Referenzwerte. Im Mittel liegt die Herzfrequenz jedoch bei circa 140 Schlägen pro Minute.

Es zeigen sich große Schwankungen bei der Berechnung der Schlagvolumina (siehe Abb. 3.15). Bei der Berechnung der Minutenvolumina für das rechte und linke Herz zeigt sich - passend zu den Schlagvolumina - ebenfalls eine hohe Streuung der Datenpunkte (siehe Abb. 3.16). Das Herzzeitvolumen steigt kontinuierlich über den Verlauf des dritten Trimenons an. Die Auslenkungen der Mitral- und Trikuspidalklappe nehmen mit der fortschreitenden Schwangerschaft deutlich zu (siehe Abb. 3.17). Hierbei lassen sich größere Werte für die TAPSE als für die MAPSE messen. MAPSE und TAPSE zeigen eine signifikante positive Korrelation mit dem Gestationsalter. Die grafische Darstellung der

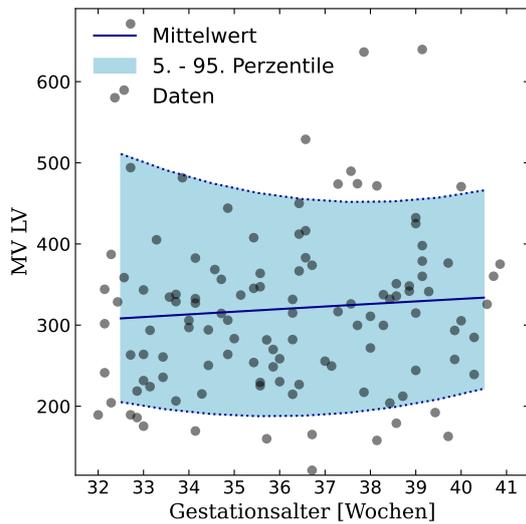


(a) LV

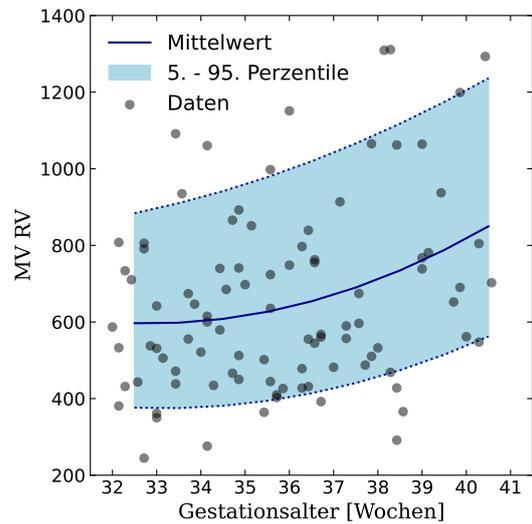


(b) RV

Abbildung 3.15.: Schlagvolumina



(a) LV



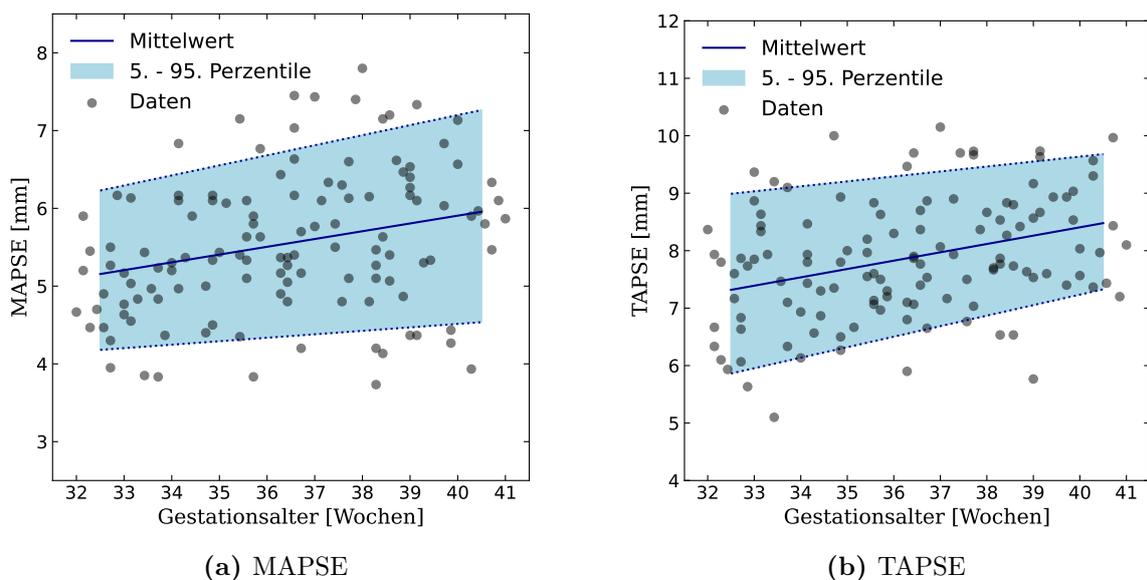
(b) RV

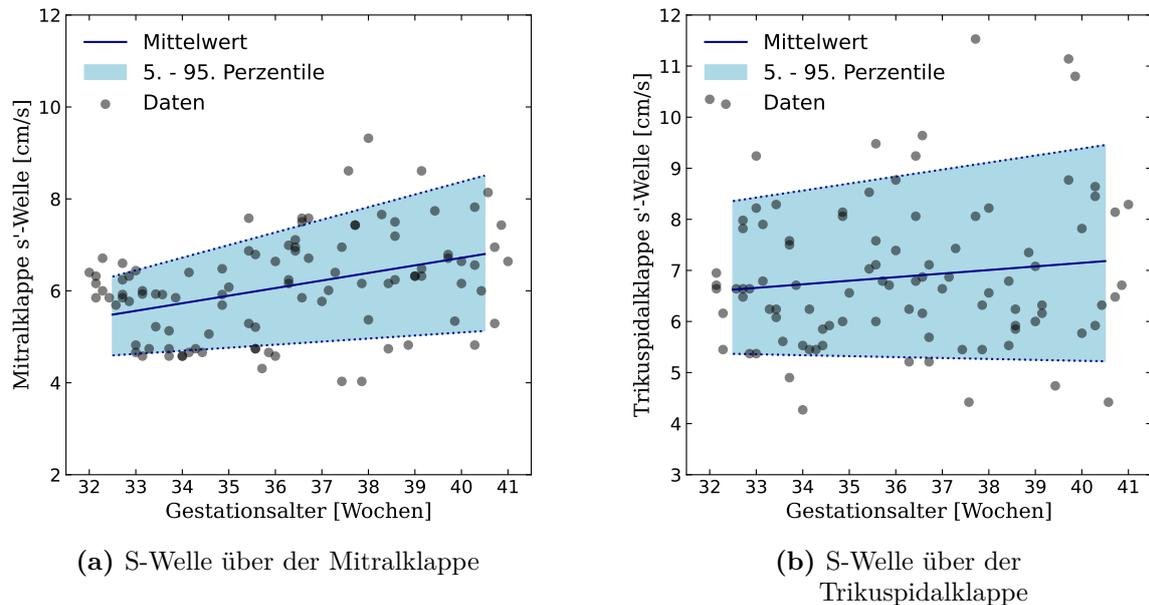
Abbildung 3.16.: Minutenvolumina

**Tabelle 3.14.:** Korrelation der systolischen Herzfunktionsparameter mit dem Gestationsalter

Variable	Korrelation	Signifikanz
Durchmesser AoK	0,357	< <b>0,001</b>
VTI AoK	-0,206	<b>0,019</b>
AccT AoK	-0,033	0,707
DecT AoK	-0,094	0,294
HF LV	-0,141*	0,115
SV LV	0,174*	0,055
MV LV	0,123*	0,183
Durchmesser PK	0,393	< <b>0,001</b>
VTI PK	0,102	0,287
AccT PK	0,225*	<b>0,018</b>
DecT PK	0,004	0,965
HF RV	-0,082	0,395
SV RV	0,247*	<b>0,015</b>
MV RV	0,223*	<b>0,031</b>
HZV	0,239	<b>0,027</b>
MAPSE	0,302	< <b>0,001</b>
TAPSE	0,329	< <b>0,001</b>
S'-Welle MK	0,379*	< <b>0,001</b>
S'-Welle TK	0,058*	0,575

\*Korrelation nach Spearman

**Abbildung 3.17.:** MAPSE und TAPSE



**Abbildung 3.18.:** S-Wellen über der Mitral- und Trikuspidalklappe

S-Welle über der Mitralklappe zeigt einen stärkeren Anstieg als die S-Welle über der Trikuspidalklappe (siehe Abb. 3.18). Die Messung der S'-Welle über der Mitralklappe korreliert ebenfalls sehr gut mit dem Gestationsalter, wohingegen die S'-Welle der Trikuspidalklappe keine signifikante Korrelation aufweist. Das HZV steigt innerhalb der letzten Schwangerschaftswochen deutlich an (siehe Abb. 3.19). Insgesamt weisen die berechneten Parameter (Schlagvolumen, Minutenvolumen des linken und rechten Herzens, globales Herzminutenvolumens) jedoch sehr hohe Messschwankungen auf. Dennoch zeigt sich eine positive Korrelation für das Minutenvolumens des linken rechten Ventrikels und des HZV mit dem Gestationsalter. Akzelerations- und Dezelerationszeiten über Aorten- sowie Pulmonalklappe zeigen mit Ausnahme der Akzelerationszeit der Pulmonalklappe keine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter.

### 3.6.3. Diastolische Herzfunktion

In Tabelle 3.15 werden die Mittelwerte mit Standardabweichung der diastolischen Herzfunktionsparameter präsentiert. Insgesamt zeigen sich über den Verlauf des dritten Trime-

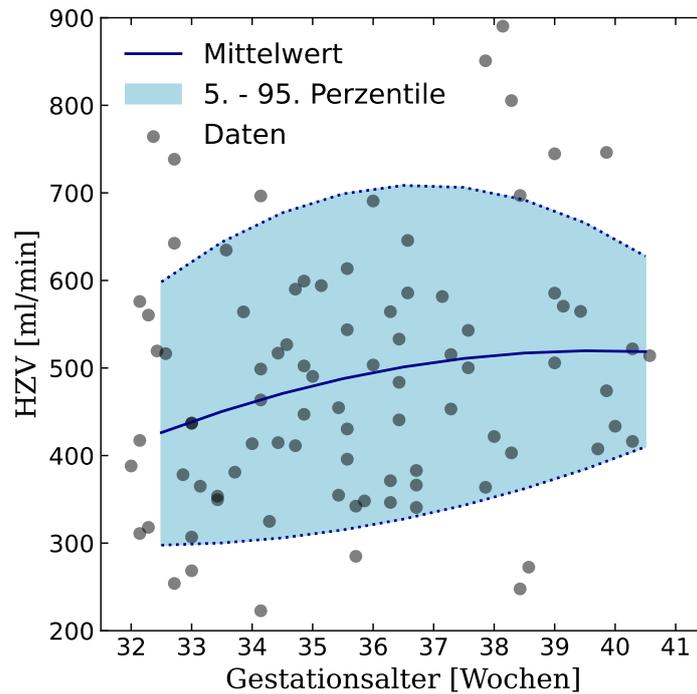
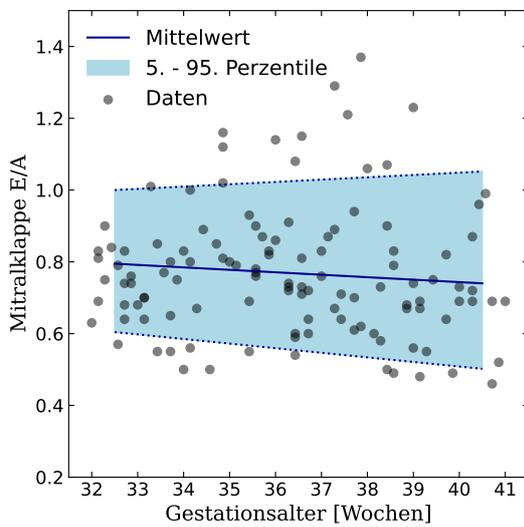
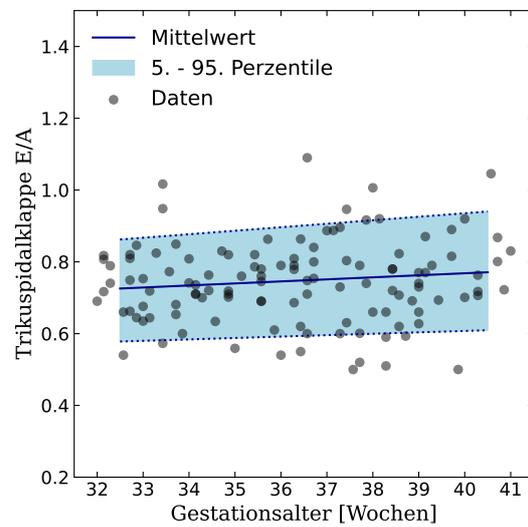


Abbildung 3.19.: Herzzeitvolumen



(a) Mitralklappe



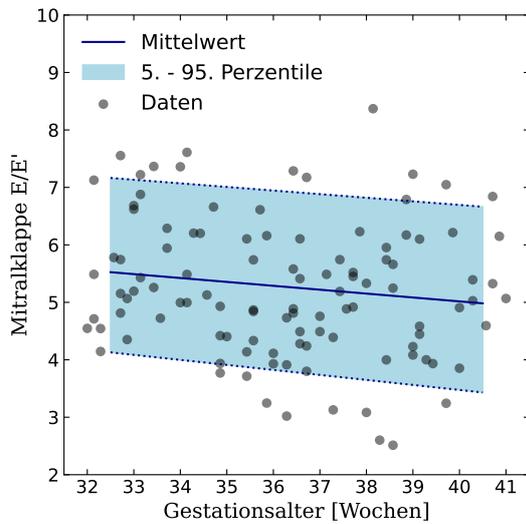
(b) Trikuspidalklappe

Abbildung 3.20.: E/A-Verhältnis von Mitralklappe- und Trikuspidalklappe

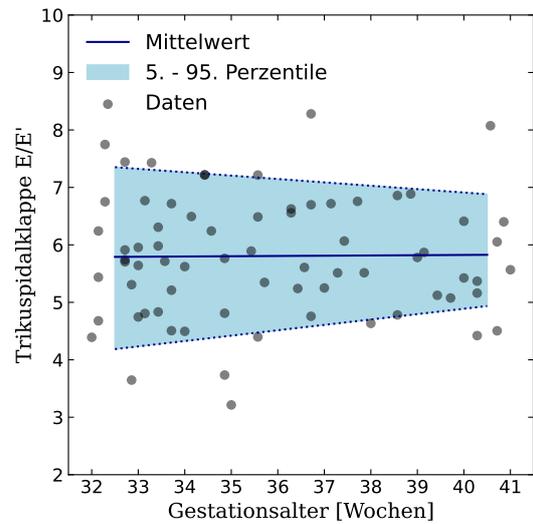
nons nahezu konstante Verhältnisse von E/A-, E/E'- und E'/A'-Welle. Die grafische Darstellung der E/A-Verhältnis der Mitralklappe zeigt einen leichtgradigen Abfall der Werte,

**Tabelle 3.15.:** Diastolische Herzfunktion

SSW	N	MK E/A		N	MK E/E'		N	MK E'/A'
32	14	0.72 ( $\pm 0.08$ )		13	5.31 ( $\pm 1.04$ )		14	0.75 (0.69-0.83)
33	13	0.71 ( $\pm 0.10$ )		11	6.15 ( $\pm 0.89$ )		14	0.70 (0.61-0.81)
34	14	0.76 ( $\pm 0.09$ )		13	5.52 ( $\pm 1.22$ )		10	0.82 (0.55-1.01)
35	14	0.71 ( $\pm 0.11$ )		11	4.92 ( $\pm 1.09$ )		10	0.79 (0.74-0.91)
36	17	0.71 ( $\pm 0.12$ )		16	4.86 ( $\pm 1.19$ )		12	0.73 (0.65-0.90)
37	13	0.83 ( $\pm 0.10$ )		12	5.02 ( $\pm 0.80$ )		10	0.85 (0.63-1.01)
38	16	0.80 ( $\pm 0.12$ )		12	5.12 ( $\pm 1.77$ )		9	0.83 (0.62-0.99)
39	12	0.72 ( $\pm 0.09$ )		11	5.01 ( $\pm 1.38$ )		9	0.67 (0.53-0.75)
40	9	0.76 ( $\pm 0.06$ )		9	5.24 ( $\pm 0.86$ )		11	0.69 (0.69-0.87)
SSW	N	TK E/A		N	TK E/E'		N	TK E'/A'
32	14	0.74 ( $\pm 0.09$ )		12	5.75 ( $\pm 1.20$ )		13	0.72 ( $\pm 0.09$ )
33	14	0.74 ( $\pm 0.13$ )		13	5.74 ( $\pm 0.90$ )		14	0.68 ( $\pm 0.11$ )
34	14	0.74 ( $\pm 0.05$ )		9	5.73 ( $\pm 1.21$ )		10	0.75 ( $\pm 0.08$ )
35	11	0.73 ( $\pm 0.09$ )		6	5.43 ( $\pm 1.45$ )		8	0.76 ( $\pm 0.10$ )
36	16	0.75 ( $\pm 0.14$ )		7	6.25 ( $\pm 1.17$ )		12	0.74 ( $\pm 0.16$ )
37	14	0.75 ( $\pm 0.15$ )		6	5.97 ( $\pm 0.65$ )		8	0.73 ( $\pm 0.15$ )
38	14	0.72 ( $\pm 0.13$ )		4	5.79 ( $\pm 1.25$ )		8	0.71 ( $\pm 0.13$ )
39	12	0.74 ( $\pm 0.11$ )		4	5.46 ( $\pm 0.42$ )		8	0.72 ( $\pm 0.13$ )
40	10	0.81 ( $\pm 0.11$ )		10	5.74 ( $\pm 1.07$ )		10	0.69 ( $\pm 0.08$ )

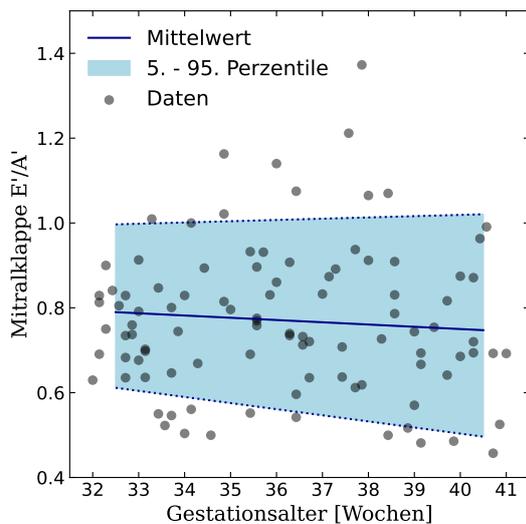


(a) Mitralklappe

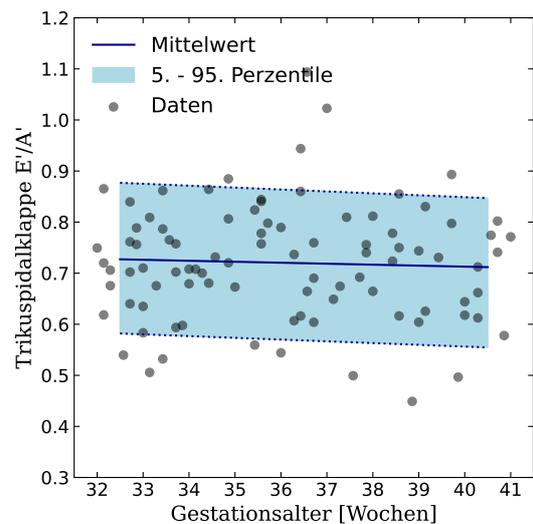


(b) Trikuspidalklappe

Abbildung 3.21.: E/E'-Verhältnis von Mitralk- und Trikuspidalklappe



(a) Mitralklappe



(b) Trikuspidalklappe

Abbildung 3.22.: E'/A'-Verhältnis von Mitralk- und Trikuspidalklappe

während das E/A-Verhältnis der Trikuspidalklappe einen leichten Anstieg verzeichnet (siehe Abb. 3.20). Das E/E'-Verhältnis (siehe Abb. 3.21) zeigt wiederum einen steileren Abfall der gemessenen Werte über der Mitralklappe, während die E/E'-Verhältnisse über der Trikuspidalklappe nahezu konstant bleiben. Die E'/A'-Verhältnisse zeigen sowohl für

**Tabelle 3.16.:** Korrelation der diastolischen Herzfunktionsparameter mit dem Gestationsalter

Variable	Korrelation	Signifikanz
E/A MK	0,146	0,108
E/E' MK	-0,152	0,117
E'/A' MK	-0,045*	0,657
E/A TK	0,077	0,407
E/E' TK	0,015	0,901
E'/A' TK	-0,013	0,906

\*Korrelation nach Spearman

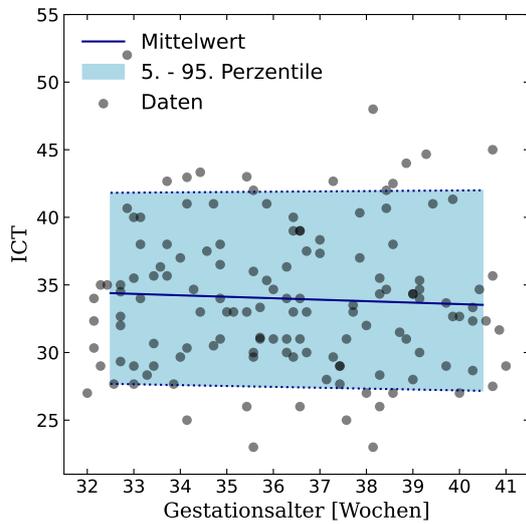
**Tabelle 3.17.:** Globale Herzfunktion (Mittelwerte)

SSW	N	ICT [ms]	IRT [ms]	ET [ms]	MPI
32	15	32.7 (29.3-35.0)	45.3 (40.0-49.3)	168.4 ( $\pm 10.3$ )	0.47 ( $\pm 0.07$ )
33	16	35.6 (29.0-38.0)	42.2 (38.4-50.0)	171.7 ( $\pm 12.5$ )	0.46 ( $\pm 0.08$ )
34	16	35.6 (30.6-40.3)	44.5 (41.1-46.9)	165.2 ( $\pm 13.2$ )	0.49 ( $\pm 0.07$ )
35	15	33.0 (30.0-36.0)	47.0 (45.3-48.0)	169.2 ( $\pm 13.3$ )	0.48 ( $\pm 0.06$ )
36	18	33.5 (30.8-37.9)	46.0 (44.8-46.8)	162.9 ( $\pm 11.1$ )	0.49 ( $\pm 0.05$ )
37	14	32.0 (28.8-37.6)	45.0 (39.3-49.5)	163.0 ( $\pm 10.2$ )	0.48 ( $\pm 0.07$ )
38	17	34.3 (27.7-41.3)	45.5 (44.0-47.3)	162.1 ( $\pm 10.7$ )	0.49 ( $\pm 0.07$ )
39	13	34.3 (31.3-38.2)	45.3 (42.3-48.8)	157.7 ( $\pm 8.8$ )	0.52 ( $\pm 0.08$ )
40	12	32.3 (28.8-34.3)	47.7 (44.5-51.5)	161.7 ( $\pm 14.1$ )	0.50 ( $\pm 0.08$ )

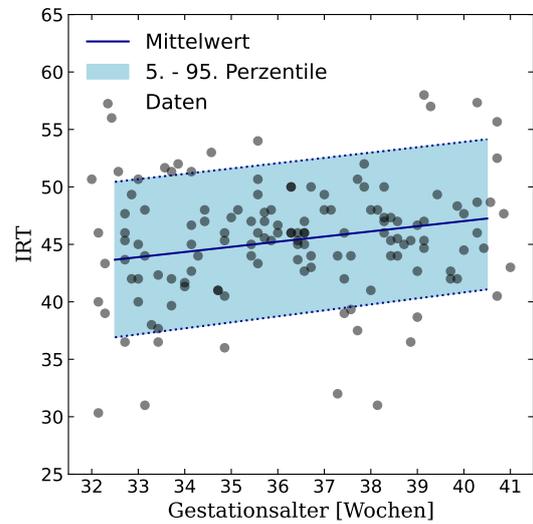
die Mitralklappe als auch für die Trikuspidalklappe weitgehend konstante Werte mit jedoch insgesamt höheren Messchwankungen für die Mitralklappe (siehe Abb. 3.22). E/A-, E/E'- sowie E'/A'-Verhältnis über Mitral- und Trikuspidalklappe korrelieren nicht signifikant mit dem Gestationsalter (siehe 3.16), da sie einen konstanten Verlauf aufweisen.

### 3.6.4. Globale Herzfunktion

ICT und ET weisen einen leicht negativen Trend über den Schwangerschaftsverlauf auf. Die IRT und der MPI hingegen zeigen einen geringen Anstieg (siehe Abb. 3.23 und Abb. 3.24). ET und MPI weisen eine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter auf (siehe Tab. 3.18).

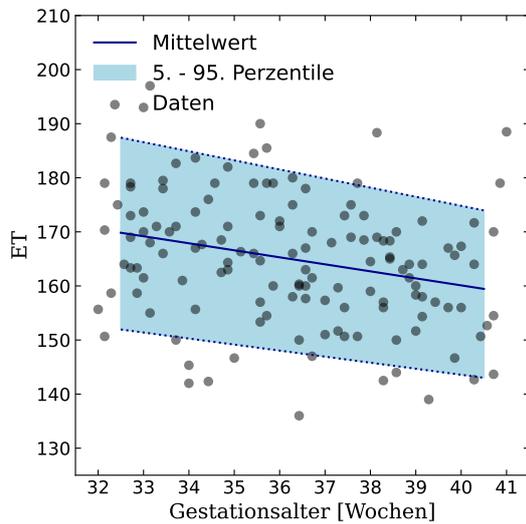


(a) ICT

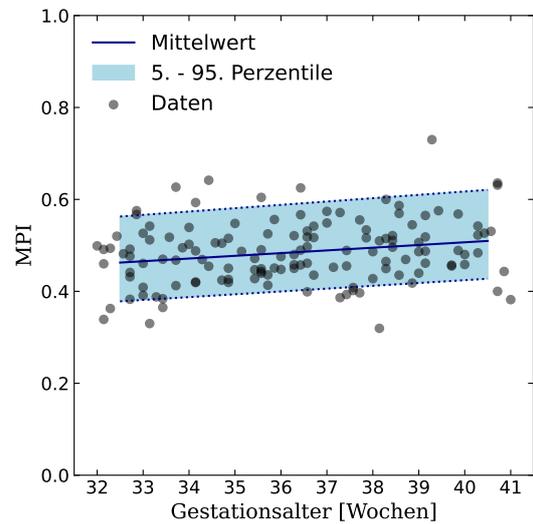


(b) IRT

Abbildung 3.23.: ICT und IRT



(a) ET



(b) MPI

Abbildung 3.24.: ET und MPI

**Tabelle 3.18.:** Korrelation der globalen Herzfunktionsparameter mit dem Gestationsalter

Variable	Korrelation	Signifikanz
ICT	-0,024*	0,779
IRT	0,142*	0,099
ET	-0,273	<b>0,001</b>
MPI	0,205	<b>0,017</b>

\*Korrelation nach Spearman

### 3.6.5. Regressionsgleichungen

Um das optimale Model für die Darstellung der Daten in Bezug auf das GA für die jeweiligen Zielvariablen auszuwählen, erfolgte eine Berechnung des optimalen Models mittels des AICc (Akaike, 1974). Das AICc dient der Einschätzung der Qualität des statistischen Modells in Bezug auf die dargestellten Daten und berücksichtigt sowohl ein Über- als auch ein Unterfitting. Je niedriger das berechnete AICc, desto besser ist der Vorhersagewert des Modells. Um die optimale Datendarstellung auszuwählen, wurden linearer Fit mit polynomialen Fits bis zur 7. Ordnung verglichen (siehe Tabelle VI.4 in Kapitel VI.2). Für fast alle Variablen erwies sich eine lineare Funktion als optimales Modell.

Die Tabellen 3.19 und 3.20 bieten die Konstanten der Regressionsgleichungen für die Mittelwerte der von uns erhobenen Parameter anhand des Gestationsalters (GA). Je nach Modelanpassung wurden entweder lineare Gleichungen (siehe Formel 3.1) oder polynomiale Gleichungen der 2. Ordnung (siehe Formel 3.2) berechnet.

$$y = a + b \times (\text{GA}) \quad (3.1)$$

$$y = a + b \times (\text{GA}) + c \times (\text{GA})^2 \quad (3.2)$$

**Tabelle 3.19.:** Konstanten der Regressionsgleichungen (Linear)

y	a	b
IMD	0.63045832	-0.00458274
ADD	-2.07756079	0.19203386
ASD	-1.57361593	0.20742113
Aortic strain	42.73153015	-0.56938861
RV längs	6.79580652	0.43684466
RV quer	-2.98132316	0.51936201
RV Wand	0.40395406	0.12235016
LV längs	7.80504414	0.49699921
LV quer	2.37816063	0.34660211
LV Wand	1.19945728	0.09972599
Septumdicke	-0.15924592	0.13025221
SI rechts	2.05359672	-0.01655672
SI links	1.97879257	-0.00650525
AoK DM	2.18071612	0.09815161
AoK VTI	154.05142780	-1.79750451
AoK AccT	56.20042306	-0.21000980
AoK DecT	261.32074159	-1.73915133
LV HF	156.03721529	-0.48648618
PK DM	0.91138889	0.20361111
PK VTI	60.70391720	0.86201453
PK AccT	-29.41208567	2.07462120
PK DecT	2.82461357 $\times 10^2$	4.49452508 $\times 10^2$
RV HF	151.88030776	-0.41451196
MAPSE	1.90330510	0.10005794
TAPSE	2.60113009	0.14513565
S'-Welle MK	0.12812812	0.16475550
S'-Welle TK	4.35256819	0.06987066
E/A MK	1.01751714	-0.00685069
E/A TK	0.54161486	0.00566356
E/E' MK	7.72843218	-0.06780095
E/E' TK	5.64599360	4.46423930 $\times 10^{-3}$
E'/A' MK	0.96253039	-0.00531445
E'/A' TK	0.78948044	-0.00191732
ICT	37.91440421	-0.10830896
IRT	29.10545689	0.44796453
ET	211.99259930	-1.29721506
MPI	0.27128181	0.00588526

**Tabelle 3.20.:** Konstanten der Regressionsgleichungen (polynomial)

y	a	b	c
SV LV	1.09822533	-4.48827981 $\times 10$	2.51322398 $\times 10^3$
SV RV	2.56692185 $\times 10^{-1}$	-1.63741396 $\times 10$	3.03459280 $\times 10^2$
MV LV	4.33209903	-2.84621043 $\times 10^2$	5.27116838 $\times 10^3$
MV RV	4.33209903	-2.84621043 $\times 10^2$	5.27116838 $\times 10^3$
HZV	-1.79451063	1.42555638 $\times 10^2$	-2.31137544 $\times 10^3$

### 3.7. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

72% der Untersuchungen wurden von Prof. Dr. S. Lobmaier durchgeführt, die restlichen 28% durch PD Dr. O. Graupner. Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu untersuchen, wurden 70 Fälle aus dem Gesamtkollektiv an Patientinnen zufällig ausgewählt. Hiervon waren 37 Patientinnen aus der Kontrollgruppe und 33 Patientinnen aus der SGA-Gruppe. Die Ultraschallbilder wurden von jeweils von Prof. Dr. Lobmaier und PD Dr. Graupner in einer offline-Messung unabhängig voneinander bewertet. Die Daten wurden anschließend mithilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) mit einem zweifach gemischten Modell ausgewertet. Die Bewertung der Korrelation erfolgte nach Koo und Li (2016). Der ICC wurde als sehr gut bei Werten  $> 0,9$ , als gut zwischen  $0,75 - 0,9$ , als durchschnittlich zwischen  $0,5 - 0,75$  sowie als schlecht bei Werten  $< 0,5$  bewertet. Ausgewählte Parameter wurden zudem mithilfe von Bland-Altman-Plots bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit und Messchwankungen visualisiert.

Die Parameter S'-Welle sowie die Verhältnisse E'/A' der Mitral- und Trikuspidalklappe wurden nicht auf diese Weise untersucht, weshalb hier eine Untersuchung der Reproduzierbarkeit nicht durchführbar ist. Tabelle 3.21 bietet eine Übersicht über alle untersuchten Parameter.

#### 3.7.1. Fetale Aorta

Die Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis während der Diastole und Systole zeigen eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Bei der Bestimmung der Intima media-Dicke und

**Tabelle 3.21.:** Reproduzierbarkeit der Messungen

Parameter	Graupner			Lobmaier		ICC	95% KI
	N	MW	SD	MW	SD		
ADD	67	4,43	(±0,73)	4,48	(±0,74)	<b>0,95</b>	0,91-0,97
ASD	67	5,56	(±0,80)	5,45	(±0,81)	<b>0,96</b>	0,94-0,98
Aortic strain	67	26,0	(±7,2)	22,1	(±7,8)	0,44	0,22-0,61
IMD	67	0,44	(±0,65)	0,48	(±0,57)	0,35	0,13-0,55
RV längs	67	20,03	(±2,59)	20,63	(±2,92)	0,78	0,67-0,86
RV quer	67	15,27	(±2,14)	15,04	(±2,20)	0,89	0,83-0,93
RV Wand	59	4,87	(±0,87)	4,99	(±0,84)	0,59	0,40-0,74
LV längs	68	23,94	(±2,89)	23,59	(±3,20)	<b>0,91</b>	0,86-0,94
LV quer	68	14,45	(±1,84)	14,11	(±2,03)	0,85	0,77-0,91
LV Wand	58	4,82	(±0,93)	4,83	(±0,97)	0,75	0,62-0,85
Septum	59	4,78	(±0,99)	4,49	(±0,85)	0,63	0,45-0,76
SI rechts	67	1,33	(±0,19)	1,39	(±0,22)	0,81	0,70-0,88
SI links	68	1,67	(±0,18)	1,69	(±0,22)	0,77	0,65-0,85
AoK DM	67	5,7	(±0,6)	5,6	(±0,7)	<b>0,91</b>	0,86-0,94
AoK VTI	70	85,0	(±19,1)	85,6	(±21,0)	0,79	0,68-0,86
AoK AccT	70	48	(±8)	48	(±10)	0,85	0,78-0,91
AoK DecT	70	179	(±32)	191	(±44)	0,56	0,38-0,71
LV HF	67	136	(±10)	136	(±9)	<b>0,99</b>	0,98-0,99
SV LV	67	22	(±6)	21	(±8)	0,74	0,61-0,83
PK DM	64	8,1	(±1,0)	8,2	(±1,0)	<b>0,94</b>	0,90-0,96
PK VTI	70	90,3	(±15,5)	89,8	(±16,2)	<b>0,98</b>	0,97-0,99
PK AccT	70	43	(±15)	44	(±17)	<b>0,90</b>	0,84-0,94
PK DecT	70	280	(±55)	289	(±54)	0,88	0,81-0,92
RV HF	64	136	(±8)	137	(±8)	<b>0,98</b>	0,96-0,99
SV RV	64	47	(±15)	48	(±15)	<b>0,96</b>	0,93-0,97
MV LV	65	299	(±91)	295	(±109)	0,74	0,61-0,84
MV RV	58	656	(±202)	668	(±213)	<b>0,96</b>	0,93-0,98
HZV	69	435	(±159)	427	(±172)	0,85	0,77-0,91
MAPSE	66	5,20	(±0,96)	5,19	(±0,96)	0,88	0,81-0,92
TAPSE	69	7,41	(±1,03)	7,36	(±1,00)	0,89	0,83-0,93
E/A MK	68	0,78	(±0,15)	0,79	(±0,15)	<b>0,96</b>	0,93-0,98
E/A TK	65	0,73	(±0,11)	0,80	(±0,51)	0,17	-0,07-0,40
E/E' MK	63	5,37	(±1,20)	5,28	(±1,18)	<b>0,97</b>	0,95-0,98
E/E' TK	59	5,94	(±1,17)	5,88	(±1,13)	<b>0,94</b>	0,90-0,96
ICT	70	32	(±5)	34	(±6)	0,68	0,53-0,79
IRT	70	44	(±7)	46	(±6)	0,70	0,56-0,80
ET	70	166	(±13)	163	(±12)	0,88	0,82-0,93
MPI	70	0,46	(±0,07)	0,50	(±0,07)	0,75	0,63-0,84

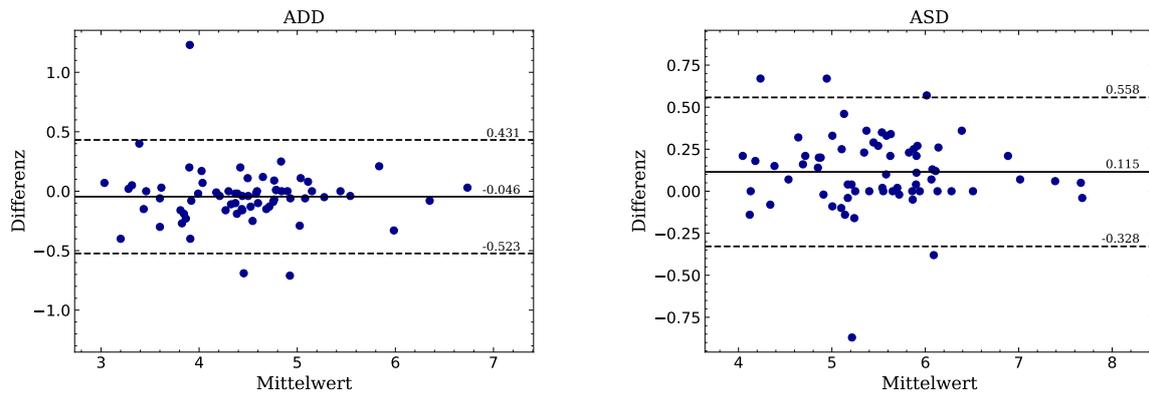


Abbildung 3.25.: Bland-Altman-Plots für ADD und ASD

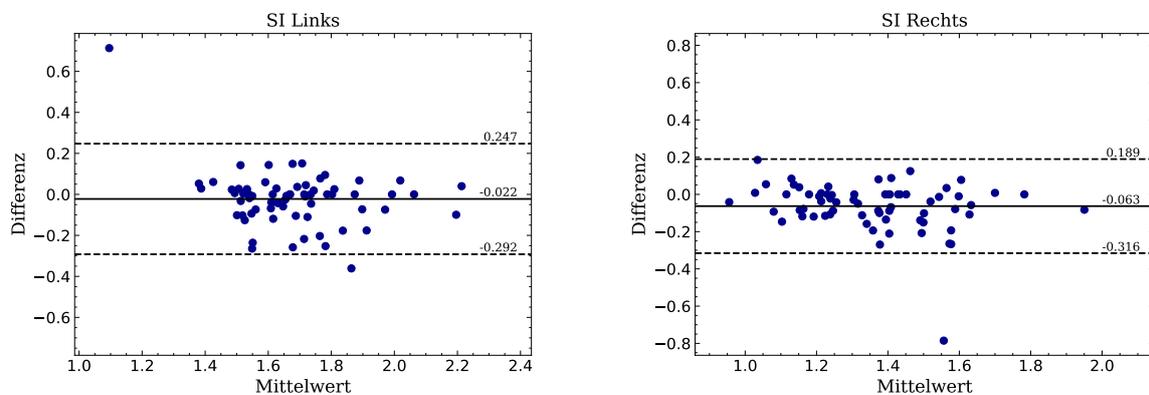


Abbildung 3.26.: Bland-Altman-Plots für den SI links und rechts

des Aortic strains hingegen wurde eine schlechte Reproduzierbarkeit nachgewiesen. Die Reproduzierbarkeit von ADD und ASD wird in Abbildung 3.25 visualisiert.

### 3.7.2. Kardiomorphometrie

Bei der Untersuchung der kardiomorphologischen Parameter zeigt sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit für den Längsdurchmesser des linken Ventrikels. Der Längsdurchmesser des rechten Ventrikels, Querdurchmesser beider Ventrikel, Wanddicke des linken Ventrikels, und die Sphärizitätsindizes beider Ventrikel zeigen eine gute Reproduzierbarkeit. Der Septumdurchmesser und der Wanddurchmesser des rechten Ventrikels weisen hingegen eine lediglich durchschnittlich gute Reproduzierbarkeit auf. Die Reproduzierbarkeit der beiden Sphärizitätsindizes wird in Abbildung 3.26 mit Bland-Altman-Plots gezeigt.

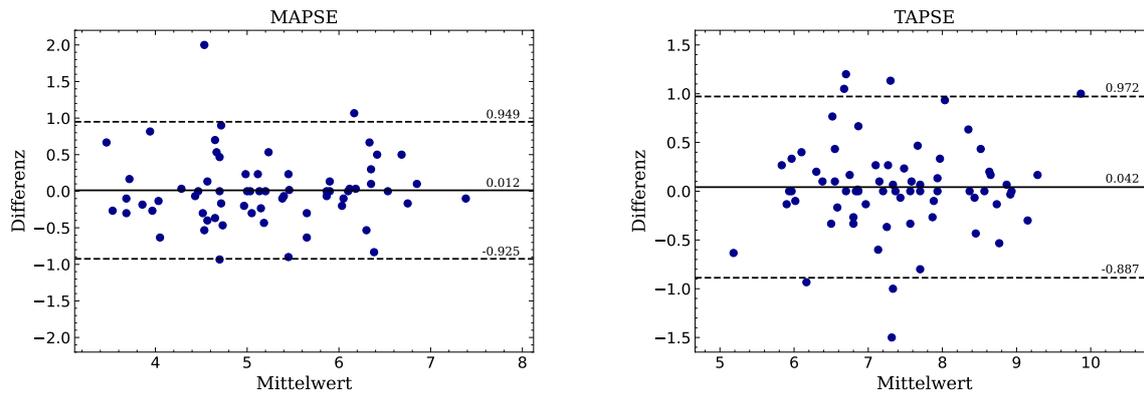


Abbildung 3.27.: Bland-Altman-Plots für MAPSE und TAPSE

### 3.7.3. Systolische Funktion

Für die Parameter Klappendurchmesser, Herzfrequenzen, VTI und Akzelerationszeit der Pulmonalklappe, Schlag- und Minutenvolumen des rechten Herzens kann eine sehr gute Reproduzierbarkeit gezeigt werden. VTI und Akzelerationszeit der Aortenklappe. Dezerelerationszeit der Pulmonalklappe, Herzzeitvolumen, MAPSE und TAPSE sind gut reproduzierbar. Die Parameter Schlag- und Minutenvolumen des linken Ventrikels sowie die Dezerelerationszeit der Aortenklappe sind durchschnittlich gut reproduzierbar.

Die Reproduzierbarkeit von MAPSE und TAPSE wird in Abbildung 3.27 sowie für das Herzzeitvolumen in Abbildung 3.28 mittels Bland-Altman-Plots dargestellt.

### 3.7.4. Diastolische Funktion

Die Parameter E/A- und E/E'-Verhältnisse über Mitralklappe sowie das E/E'-Verhältnis der Trikuspidalklappe sind sehr gut reproduzierbar. Das E/A-Verhältnis der Trikuspidalklappe hingegen weist eine schlechte Reproduzierbarkeit auf.

### 3.7.5. Globale Funktion

Die Messwerte ICT, IRT, ET sowie der MPI weisen allesamt eine gute Reproduzierbarkeit auf. Die Reproduzierbarkeit des MPI wird in Abbildung 3.29 mit einem Bland-Altman-Plot dargestellt.

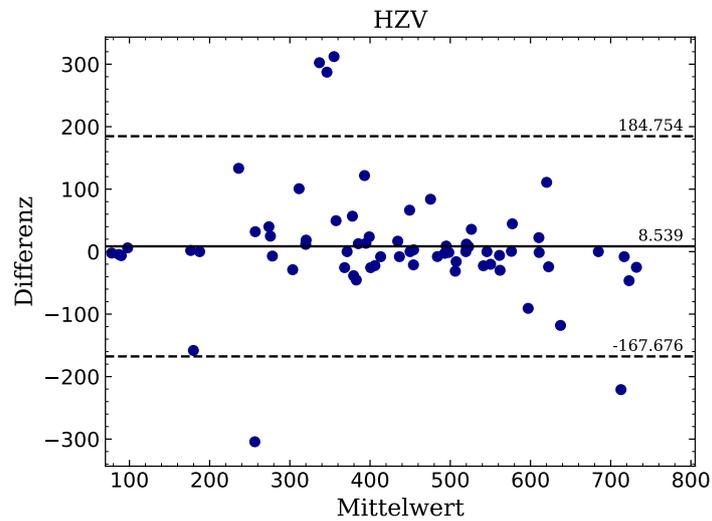


Abbildung 3.28.: Bland-Altman-Plot für das Herzzeitvolumen

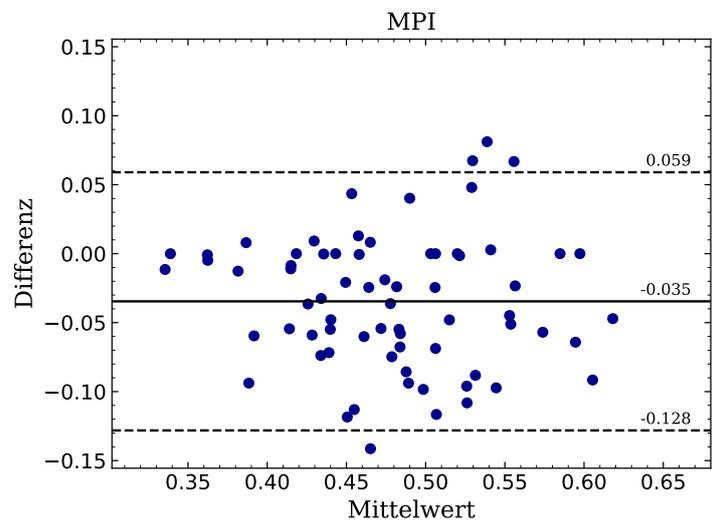


Abbildung 3.29.: Bland-Altman-Plot für den MPI

## 4. Diskussion

### 4.1. Vergleich mit bereits vorliegenden Daten

#### 4.1.1. Fetale Aorta

Die Untersuchung der fetalen Aorta erfolgte bereits in diversen Studien, jedoch wurden meist eine geringe Anzahl von Fällen eingeschlossen. Evanoff et al. (2020) erhoben Messwerte für die IMD sowie die Durchmesser der Aorta abdominalis während Systole und Diastole von 9 FGR- und 19 AGA-Feten in der 30.SSW. Die Differenz zwischen den Durchmessern der fetalen abdominalen Aorta während der Systole und Diastole war im frühen dritten Schwangerschaftstrimester bei FGR-Fällen deutlich erhöht. Bei FGR-Feten gab es eine nachweisbare Verbindung zwischen der IMD und den Veränderungen im systolisch-diastolischen Durchmesser. Dies legt nahe, dass eine Anpassung der Aortenwand an die Veränderungen im Blutfluss bei FGR stattfindet.

Cosmi et al. (2009) untersuchten in einer Studie 38 FGR- sowie 32 AGA-Feten in der 30. - 34.SSW und bestimmten ebenfalls die IMD. Dabei konnte die Reproduzierbarkeit der Messung der IMD gezeigt werden. Zudem wurden signifikante Unterschiede in dem Durchmesser der Intima media zwischen den beiden Gruppen bewiesen. Die FGR-Feten wiesen deutlich erhöhte IMD-Werte auf, was auf eine Korrelation mit einer potenziellen endothelialen Schädigung durch die veränderten Blutflüsse schließen lässt.

Sowohl Evanoff et al. (2020) als auch Cosmi et al. (2009) führten zur Evaluation der Inter- und Intraobservervariabilität verblindete offline-Messungen der IMD durch. Hierzu erfolgte die Vermessung der IMD jeweils dreimal für den selben Feten mit einer 2-Minütigen War-

tezeit zwischen den einzelnen Messungen. Um die Reproduzierbarkeit der Daten weiter zu untersuchen, könnte eine solche Methode in zukünftigen Untersuchungen angewandt und getestet werden.

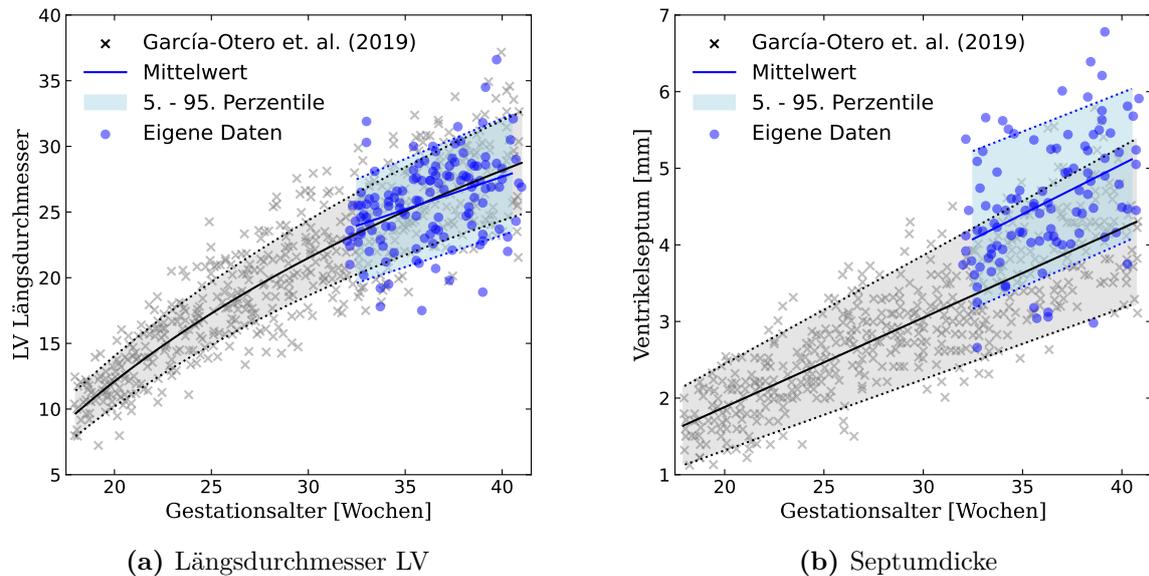
Eine erhöhte IMD bewirkt einen erhöhten Flusswiderstand in der Aorta, was sich auch auf den Blutfluss in den nachgeschalteten Gefäßen auswirken kann Visentin et al. (2018). Ferner zeigt sich eine erhöhte Gefäßsteifigkeit bei Vorliegen einer IMD-Verdickung (Boroń et al., 2022).

Vergleichsdaten für die einzelnen Schwangerschaftswochen wurden zum aktuellen Zeitpunkt nicht veröffentlicht, so dass in dieser Arbeit erstmals Referenzwerte für die IMD sowie die Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis während der Systole und Diastole präsentiert werden. Für die Definition von Normwerten ist die Erhebung weiterer Daten erforderlich, um die negative Korrelation der IMD mit dem Gestationsalter weiter zu untersuchen. Insgesamt zeigen unsere Daten jedoch keine pathologische Zunahme der IMD.

Die Überwachung dieser Parameter könnte in Zukunft wichtige Informationen über die fetale Herzgesundheit liefern und dazu beitragen, potenzielle Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

#### 4.1.2. Kardiomorphologie

Ein Vergleich mit den Daten der Studie von García-Otero et al. (2020) ergab ähnliche Messwerte für die Längsdurchmesser beider Ventrikel, wohingegen die Querdurchmesser und Wanddicken sowie Septumdurchmesser in unserem Studienkollektiv größer ausfielen (siehe Tabelle 4.1). Abbildung 4.1 zeigt einen direkten Vergleich unserer Daten mit der Studie von García-Otero et al. (2020). Hierbei zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit den Werten des Ventrikellängsdurchmessers links. Für die Septumdicke zeigt sich ein systematischer Fehler. Die Steigung der Geraden, welche die Mittelwerte abbildet ist nahezu parallel, wobei unsere Werte jedoch deutlich größer ausfallen. Dies könnte an den Unterschieden der verwendeten Ultraschallgeräte oder an der Auswahl der Messpunkte im Bereich des Septums liegen.



**Abbildung 4.1.:** Vergleich unserer Daten mit García-Otero et al. (2020)

Zum Ende der Gestationsperiode zeigen sich fallende Werte für die Sphärizitätsindizes, wobei der Sphärizitätsindex des linken Ventrikels nur minimal abfällt. García-Otero et al. (2021) konnten ebenfalls ähnliche Werte für die Sphärizitätsindizes messen und zeigten eine gute Reproduzierbarkeit für diese Parameter. Eine weitere Studie von Semmler et al. (2020) zeigte für die Schwangerschaftswochen 35-37 höhere Sphärizitätsindex (SI)-Werte für den linken als für den rechten Ventrikel, was sich in unseren Daten ebenfalls zeigt. Insgesamt konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Daten gezeigt werden.

Lussier et al. (2020) untersuchten 599 gesunde Taiwanesische Frauen in der 14. - 39.SSW und bestimmten unter anderem Längsdurchmesser von linkem und rechten Ventrikel sowie die Durchmesser von Aorten- und Pulmonalklappenring. Es erfolgte die Auswahl des besten Model fits anhand des AICc, wobei die Berechnung einen linearen Fit als bestes Model zeigten. Die Daten wurden zudem mit weiteren Studienergebnissen (Krishnan et al., 2016; Shapiro et al., 1998) verglichen. Gestationsalter und Kopfumfang zeigten die beste Korrelation mit der fetalen Kardiomorphologie.

**Tabelle 4.1.:** Vergleich der Ventikelmaße [mm] mit den Daten von García-Otero et al. (2020)

	LV Längsdurchmesser		LV Querdurchmesser	
SSW	32	40	32	40
García-Otero et al. (2020)	22	27	12	14
Eigene Daten	23	27	13	16
	RV Längsdurchmesser		RV Querdurchmesser	
SSW	32	40	32	40
García-Otero et al. (2020)	22	23	12	15
Eigene Daten	20	23	13	18
	LV Wanddicke		RV Wanddicke	
SSW	32	40	32	40
García-Otero et al. (2020)	3.0	3.6	3.0	4.0
Eigene Daten	4.3	5.4	4.5	5.4
	Septumdicke			
SSW	32	40		
García-Otero et al. (2020)	3.3	4.2		
Eigene Daten	4.0	4.9		

Weitere Parameter, die in zukünftigen Studien ebenfalls untersucht werden könnten und für die Referenzwerte benötigt werden sind die Dimensionen der Vorhöfe sowie die globale Sphärizitätsindex.

### 4.1.3. Systolische Herzfunktion

Für die Klappendurchmesser von Aorten- und Pulmonalklappe existieren bereits einige Referenzwerte. So erstellten Chaoui et al. (1994) Referenzwerte für die 20. - 40. Schwangerschaftswoche. Die erhobenen Messwerte steigen etwas stärker an, als wir in unserem Datenkollektiv beobachtet haben. Für die Pulmonalklappendurchmesser konnten wir jedoch sehr ähnliche Messwerte erheben. Zu beachten ist, dass sich die Qualität der Ultraschalluntersuchung seit 1994 massiv verbessert hat und hier von einem höheren Messfehler ausgegangen werden muss.

**Tabelle 4.2.:** Vergleich der Klappendurchmesser mit weiteren Datensätzen

	DM AoK [mm]		
SSW	32	36	40
Chaoui et al. (1994)	5.9	6.8	7.5
Vigneswaran et al. (2018)	5.1	5.3	-
Eigene Daten	5.5	5.7	6.3
	DM PK [mm]		
SSW	32	36	40
Chaoui et al. (1994)	7.7	8.9	10.0
Vigneswaran et al. (2018)	6.1	6.5	-
Eigene Daten	7.9	8.2	9.2

Vigneswaran et al. (2018) erhoben in einer großen Studie mit 7945 untersuchten Schwangeren u.a. Referenzwerte für die Klappendurchmesser für die Schwangerschaftswochen 13 - 36. Die Daten zeigen insgesamt kleinere Klappendurchmesser als in unserer Studie. In Anbetracht der deutlich höheren Zahl der untersuchten Feten ist davon auszugehen, dass die Messwerte exakter als die von uns erhobenen Werte sind (siehe Tabelle 4.2). In Zusammenschau ist erkennbar, dass die Werte in allen Studien insbesondere in den späten Schwangerschaftswochen divergieren, wenn die Messbedingungen zunehmend schwierig sind.

Krishnan et al. (2016) erstellten Regressionsanalysen für die Prädiktion der Atrioventrikularklappendurchmesser, jedoch liegen keine Absolutwerte zum Vergleich mit unseren Daten vor. Zu beachten ist jedoch, dass insbesondere für die späten Schwangerschaftswochen (36-39) nur sehr wenige Datensätze vorlagen. Lee et al. (2010) erstellten Z-Scores für die Durchmesser der AV-Klappen. Es bestand eine signifikante lineare Korrelation mit der FL, dem BPD und dem Gestationsalter.

Torres et al. (2021) erstellten Referenzwerte für TAPSE und MAPSE für die Schwangerschaftswochen 18-34 bei monochorialen diamnioten Zwillingschwangerschaften. Die

Referenzwerte für die Schwangerschaftswochen 32-34 wurden jedoch lediglich für die 5. Perzentile angegeben und können daher nur eingeschränkt mit unseren Daten verglichen werden.

Für die S'-Welle existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine veröffentlichten Referenzwerte für die einzelnen Schwangerschaftswochen, so dass in dieser Arbeit erste Werte präsentiert werden können. Nair A (2017) untersuchten die S'-Welle über Mitral- und Trikuspidal-klappe, allerdings wurden die Werte als Mittelwert pro Trimester angegeben und können daher nicht adäquat mit unseren Daten verglichen werden.

Eine weitere Methode zur Schätzung der Schlagvolumina und des HZV ist die Spatio-temporal image correlation (STIC). Molina et al. (2008) untersuchten die Schlagvolumina über den Verlauf der Schwangerschaft zwischen der 12. - 34. SSW mithilfe von STIC im 4D-Verfahren. STIC ist eine Software, die Volumenmessungen des Herzens sowohl statisch als auch in Bewegung (4D) über einen Herzzyklus ermöglichen. Mithilfe von Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) kann das Volumen bestimmt werden. Die Vorteile dieser Methode besteht darin, dass keine Schätzformeln für die geometrische Form des Ventrikels angewandt werden muss und dass der Ventrikel während eines einzelnen Herzzyklus vermessen werden kann (vgl. Hamill et al., 2011; Messing et al., 2007). Bei den konventionellen Messmethoden bestehen potenzielle Fehlerquellen darin, dass die Ventrikel ggf. während verschiedener Zyklen gemessen werden, die Durchmesser des Ausflusstrakte im Millimeterbereich liegen und die Dopplermessung hochgradig vom Insonationswinkel abhängig sind. Für zukünftige Untersuchungen wäre ein Vergleich zwischen der hier angewandten Methode (siehe Formel 2.6) und der computerisierten Berechnung im 4D-Bild interessant, um möglichst genaue Referenzwerte bestimmen zu können.

Molina et al. (2008) stellten eine exponentielle Zunahme der Schlagvolumina der Ventrikel fest. Zudem nahm das Schlagvolumen des rechten Ventrikels im Verhältnis zum linken Ventrikel mehr zu, was sich auch anhand unserer Daten beobachten lässt. Ursächlich

**Tabelle 4.3.:** Vergleich der Minutenvolumina des rechten und linken Herzens in der 34. SSW mit weiteren Datensätzen (modifiziert nach Molina et al. (2008))

	Messmethode	MV LV [ml/min]	MV RV [ml/min]
Veille et al. (1990)	M-Modus, Teichholzformel	362	433
Smedt et al. (1987)	AV-Klappenfläche, VTI	550	625
Mielke und Benda (2001)	DM der AoK u. PK, VTI	380	575
Allan et al. (1987)	DM der AoK u. PK, VTI	409	547
Kenny et al. (1986)	DM der AoK u. PK, VTI	400	518
Molina et al. (2008)	4D-Ultraschall, VOCAL	285	366
Eigene Daten	DM der AoK u. PK, VTI	294	629

hierfür ist die zunehmende Volumenbelastung des rechten Herzens im fetalen Kreislauf. Insgesamt weichen die Messwerte jedoch erheblich auseinander. Vergleicht man sämtliche Datensätzen (siehe Tabelle 4.3), dann stellt man auch hier erhebliche Schwankungen fest. Kleinste Messfehler oder -schwankungen können sich erheblich auf das Endergebnis auswirken.

Die Untersuchung der longitudinalen ventrikulären Funktion mittels MAPSE und TAPSE im späten dritten Trimenon wurde von Peixoto et al. (2020) in einem Kollektiv von 360 Patientinnen für die Schwangerschaftswochen 20 bis 36+6 durchgeführt. Tabellen 4.4 und 4.5 zeigen eine gute Übereinstimmung mit unseren Daten. Lee-Tannock et al. (2021) untersuchten 126 Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften zwischen der 18. - 30. Schwangerschaftswoche. Die Messwerte wurden jeweils über 4 Wochen gemittelt und sind ebenfalls mit unseren Daten vergleichbar. Messing et al. (2013) untersuchten zudem die TAPSE bei 341 Feten zwischen der 20. - 39. Schwangerschaftswoche (siehe Tab. 4.5). Die Werte sind ebenfalls mit unseren Daten vergleichbar, wobei sich bei unseren Mittelwerten größere Schwankungen zwischen den einzelnen Schwangerschaftswochen zeigen. Insgesamt lassen sich in allen Studien größere Werte für die TAPSE als für die MAPSE messen, da das rechte Herz im fetalen Kreislauf eine höhere Leistung durch die steigende Volumenbelastung trägt.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass für die Evaluation der systolischen Funkti-

**Tabelle 4.4.:** Vergleich der MAPSE [mm] mit weiteren Datensätzen

SSW	32	33	34	35	36
Peixoto et al. (2020)	4,89	5,06	5,23	5,39	5,56
Lee-Tannock et al. (2021)	5,07	-	-	-	5,76
Eigene Daten	4,99	4,83	5,52	5,61	5,63

**Tabelle 4.5.:** Vergleich der TAPSE [mm] mit weiteren Datensätzen

SSW	32	33	34	35	36	37	38	39
Peixoto et al. (2020)	7,05	7,3	7,56	7,82	8,07	-	-	-
Lee-Tannock et al. (2021)	7,63	-	-	-	8,45	-	-	-
Messing et al. (2013)	6,8	6,5	7	7,7	7,8	8,1	8,7	8,6
Eigene Daten	6,98	7,98	7,49	7,62	7,84	8,42	7,93	8,42

on die Parameter MAPSE und TAPSE die beste Korrelation mit dem Gestationsalter zeigten und eine gute Reproduzierbarkeit aufwiesen. Aortenklappen- und Pulmonalklappendurchmesser wiesen ebenfalls eine gute Korrelation mit dem Gestationsalter auf. Die Werte für die Herzfrequenzen, welche zur Berechnung des kardialen Outputs notwendig sind, sind während der Fetalperiode stark variabel und u.a. abhängig von fetaler Aktivität (Zizzo et al., 2020), was die Berechnung der systolischen Funktion fehleranfällig macht. Referenzwerte für die Akzelerations- und Dezelerationszeiten liegen bis dato nicht vor und werden von uns erstmals präsentiert.

#### 4.1.4. Diastolische Herzfunktion

Nair A (2017) berechneten das  $E'/A'$ - und  $E/E'$ -Verhältnis über der Mitral- und Trikuspidalklappe. Die Werte wurden über das gesamte 3. Trimester gemittelt und können daher nicht direkt mit unseren Daten verglichen werden. Insgesamt zeigen sich jedoch die  $E'/A'$ -Verhältnisse kleinere Werte, als in unserer Studie festgestellt wurden. Die  $E/E'$ -Verhältnisse fallen dahingegen im Mittel größer aus. Insgesamt muss also davon ausgegangen werden, dass in der Studie von Nair A (2017) geringere Geschwindigkeiten für die  $E'$ -Welle gemessen wurden. Limitierend kommt hier jedoch die geringe Anzahl an Probandinnen hinzu, welche sich auf insgesamt 26 Frauen zwischen der 28. SSW bis zur

Entbindung belief.

Chan et al. (2005) untersuchten ebenfalls mittels TDI die diastolische Herzfunktion von Feten zwischen der 19. bis 37. Schwangerschaftswoche. Die Gewebegeschwindigkeiten wurden jedoch - anders als in unserer Studie - an den Ventrikelwänden gemessen und können daher nicht direkt verglichen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die  $E'/A'$  sowie das  $E/A$ -Verhältnisse kontinuierlich über den Verlauf der letzten zwei Trimester zunahmen. Die  $E/E'$ -Verhältnisse hingegen nahm mit steigendem Gestationsalter ab. Vergleicht man die Trends mit unseren Daten, kann man ähnliche Beobachtungen treffen. Einzig das  $E/E'$ -Verhältnis über der Trikuspidalklappe zeigt in unseren Daten keine signifikante negative Korrelation mit dem Gestationsalter, sondern bleibt weitgehend konstant. Konkrete Referenzwerte für die diastolische Herzfunktion liegen aktuell für das 3. Trimester nicht vor und werden daher erstmals in dieser Arbeit präsentiert.

#### 4.1.5. Globale Herzfunktion

Torres et al. (2021) berechneten zusätzlich zu den im Abschnitt 4.1.5 diskutierten Werten für TAPSE und MAPSE auch Referenzwerte für IRT, ICT, ET und MPI für die Schwangerschaftswochen 18-34 bei monochorialen diamnioten Zwillingschwangerschaften. Die Referenzwerte für die Schwangerschaftswochen 32-34 dieser Studie stimmen weitgehend mit den Daten unserer Studie überein. Der MPI ist ein verlässlicher Marker zur Evaluation einer globalen kardialen Dysfunktion (Hernandez-Andrade et al., 2012). Die Einstellungen des Ultraschallgeräts und die Auswahl des Insonationswinkels können die Messwerte jedoch erheblich beeinflussen (vgl. Lobmaier et al., 2014; Meriki et al., 2012). Der MPI wurde in mehreren Studien als Marker für die fetale Herzfunktion untersucht und ist eine der am besten reproduzierbaren Methoden, um eine Verschlechterung der Herzfunktion zu evaluieren (Rocha et al., 2019).

## 4.2. Stärken und Limitierungen der fetalen

### Echokardiografie

Die Untersuchungsqualität der fetalen Herzfunktion kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Zunächst sollte die untersuchende Person die nötige Erfahrung und Expertise für die fetale Echokardiografie haben, um eine ausreichende Bildqualität zu produzieren und die Ergebnisse der Untersuchung korrekt zu interpretieren (Gottliebson et al., 2006). Hierzu ist zudem eine optimale technische Ausstattung mit entsprechendem Ultraschallgerät und begleitender Software notwendig (Carvalho et al., 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) empfiehlt für die qualifizierte pränatale Sonografie inklusive der fetalen Echokardiografie die Durchführung der Untersuchung durch Personen, welche ein DEGUM-Zertifikat der Stufe II erlangt haben. Um diese Zertifizierung zu erwerben, sollte unter anderem eine mindestens zweijährige Tätigkeit seit dem Erlangen des Zertifikats der Stufe I sowie die abgeschlossene Facharztausbildung bestehen. Zudem wird ein Nachweis von mindestens 30 selbstdokumentierten Fehlbildungen verlangt<sup>1</sup>. Die Berufserfahrung korreliert zudem mit der sicheren Diagnosestellung in der fetalen Echokardiografie, insbesondere bei angeborenen Herzfehlern (Mozumdar et al., 2020). Zu beachten ist, dass für unsere Studie die Daten von zwei Untersucher\*innen mit unterschiedlichem Erfahrungsschatz zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie erhoben wurden (Prof. Dr. med. S. Lobmaier, zum damaligen Zeitpunkt DEGUM II und PD Dr. med. O. Graupner, zum damaligen Zeitpunkt DEGUM I).

Die optimale Beurteilung ist nur im Rahmen eines FBA durch besonders qualifizierte Pränataldiagnostiker\*innen möglich. Im Rahmen der CURIOSA-Studie wurden jedoch Schwangere ab der 32. SSW untersucht, bei denen die optimalen Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind.

---

<sup>1</sup><https://www.degum.de/fachgebiete/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufigenkonzept-zertifizierung/stufe-ii/stufe-ii-gynaekologische-sonographie-1.html> (Abgerufen am 1.3.2023)

Durch die zunehmende Größe des Feten, größere Entfernung des fetalen Herzens zum Schallkopf und durch weitere anatomische Aspekte wie beispielsweise mütterliche Adipositas, Oligohydramnion oder eine ungünstige, anteriore Plazentaposition kann die Bildqualität erheblich eingeschränkt werden. In solchen Fällen muss auf andere Schallfenster zurückgegriffen werden, um das fetale Herz beurteilen zu können. Weitere Faktoren sind eine ungünstige fetale Position wie beispielsweise eine dorsoanteriore Lage, bei der die fetale Wirbelsäule die uneingeschränkte Sicht auf das Herz deutlich erschwert. Ebenso können fetale Bewegungen die Messungen deutlich einschränken. Ungünstige anatomische Gegebenheiten können dazu führen, dass nötige Messwinkel nur erschwert oder nicht erreicht werden können.

Zudem handelt es sich bei den untersuchten Organen um sehr kleine Strukturen im (Sub)Millimeter-Bereich, bei denen größere Messungenauigkeiten zu erwarten sind. Diese Messfehler führen in der Berechnung von Funktionsparametern zu erheblichen Schwankungen (Hernandez-Andrade et al., 2012). Daher ist es empfehlenswert, multiple Messungen durchzuführen, um einen Mittelwert zu berechnen (Kiserud & Rasmussen, 1998).

Die in unserer Studie verwendeten Techniken sind in der Erwachsenenkardiologie bereits etabliert und wurden durch zahlreiche Messungen und Studien validiert. Insgesamt muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der in den Kapiteln 1.3 und 1.4 beschriebenen Unterschiede des fetalen Kreislaufsystems andere Voraussetzungen vorliegen und damit einige Messungen anders beurteilt werden müssen (Crispi et al., 2013). Zudem ist es erforderlich, dass die erhobenen Werte an das Gestationsalter angepasst werden (Comas et al., 2011). Die Bestimmung des fetalen Schätzwichts unterliegt wiederum auch einer Schätzungenauigkeit, welche bis zu 10% betragen kann (Milner & Arezina, 2018). Dies wirkt sich letztendlich ebenfalls auf die Erstellung von Nomogrammen aus.

In der Kinder- und Erwachsenen-Echokardiografie erfolgt die EKG-gestützte Aufzeichnung der Herzzyklen. Dies ist aufgrund der hohen Herzfrequenzvariabilität und man-

gelnden technischen Möglichkeiten in der fetalen Echokardiografie bislang nicht etabliert. Zwar ist es auch möglich, die Echokardiografie ohne EKG-Tracing durchzuführen (Aase et al., 2010), die Ergebnisse mit Unterstützung durch eine gleichzeitige EKG-Ableitung sind jedoch deutlich besser. In unserer Studie behelfen wir uns mit einem EKG-Dummy, um die Herzfrequenzen der Feten zu simulieren.

### 4.3. Reproduzierbarkeit der Messungen

Die in Kapitel 4.2 diskutierten Limitierungen wirken sich letztendlich auch auf die Reproduzierbarkeit der Messungen aus.

Die Daten konnten aufgrund des Studiendesigns eingeschränkt auf eine Interobservervariabilität untersucht werden, da die beiden untersuchenden Personen jeweils ein eigenes Patientinnenkollektiv untersuchten und keine Wiederholungsmessungen zu späteren Zeitpunkten während der Schwangerschaft erfolgten. Es erfolgte die zufällige Auswahl eines Teils des Patientinnenkollektivs, welche von beiden Untersucher\*innen beurteilt wurden. Diese Daten konnten auf die Reproduzierbarkeit untersucht werden. Die überwiegende Anzahl der erhobenen Parameter wies eine gute bis sehr gute Reproduzierbarkeit auf. Die IMD wies als kleinste Struktur im Submillimeterbereich keine gute Reproduzierbarkeit auf. Septumdurchmesser und der Wanddurchmesser des rechten Ventrikels wiesen ebenfalls lediglich eine gute Reproduzierbarkeit auf. Hier spielen nicht nur die Messung der Millimetergroßen Strukturen eine Rolle, sondern auch der Zeitpunkt der Messung während des Herzzyklus beeinflusst die Maße deutlich. Zu beachten ist die Herzfrequenzvariabilität des Feten, welche eine große Rolle für die Berechnung der Funktionsparameter spielt. Die Funktionsparameter (Schlag-, Minuten- und Herzzeitvolumen) waren zwar gut reproduzierbar, jedoch zeigten die Werte hohe Messschwankungen, da hier kleinste Messungenauigkeiten aufgrund der Multiplikation der Parameter zu hohen Abweichungen führen. Diese Referenzwerte sind daher kritisch zu bewerten. Um die Reproduzierbarkeit noch weitergehender zu untersuchen, wäre es sinnvoll, in Zukunft weitere Untersucher\*innen

mit ähnlicher Vorerfahrung einen noch größeren Datensatz analysieren zu lassen. Da die fetale Echokardiografie eine anspruchsvolle Untersuchung darstellt und viele Faktoren die Qualität der Sonografie beeinflussen können, konnten nicht für alle Parameter vollständige Datensätze erhoben werden.

## 4.4. Modellauswahl

Bei der Untersuchung der Parameter mithilfe des korrigierten Aikaike Information Criterion (siehe Kapitel 2.6 und Tab. VI.4) erwiesen sich für alle direkt gemessenen Parameter lineare Funktionen als bestes Model für die erhobene Datenmenge.

Für die berechneten Parameter Schlag-, Minutenvolumina und HZV muss beachtet werden, dass durch die Multiplikation mehrerer Parameter ebenfalls eine Zunahme der Messungenauigkeiten zu erwarten ist. Insbesondere in den sehr späten Schwangerschaftswochen standen nicht immer ausreichend Datenpunkte zur Verfügung, was zu einer weiteren Verzerrung bei der Modelanpassung führt. Bei der Untersuchung mithilfe des AICc erweisen sich zwar teilweise polynomiale Funktionen höherer Ordnung als das beste Datenmodell, es kommt jedoch aufgrund der hohen Streubreite der Datenpunkte zu einer Überanpassung (Overfitting) der Funktion. Beim Vergleich der verschiedenen Modelle erwiesen sich Funktionen der 2. Ordnung als am besten geeignet, um Referenzwerte für die Funktionsparameter (Schlag- und Herzminutenvolumina) abzubilden.

Für alle von uns untersuchten Messwerte muss beachtet werden, dass die Regressionsgleichungen bzw. Modelle nur für das 3. Trimenon angewendet werden dürfen. In anderen Studien wie beispielsweise von García-Otero et al. (2020), welche fetale Echokardiografie-Parameter über einen größeren Zeitraum untersucht haben, zeigten sich meist Funktionen 2. Ordnung als geeignetes Modell. Dies lässt darauf zurückschließen, dass insbesondere im ersten und zweiten Trimenon ein schnelleres Wachstum der kardialen Strukturen stattfindet, welches im dritten Trimenon abflacht. Für Modellanpassungen von Herzfunktionsparameter über die gesamte Schwangerschaft sollten idealerweise Messwerte über möglichst

viele Schwangerschaftswochen verwendet werden, um ein exaktes Modell und optimierte Referenzwerte zu berechnen.

## 4.5. Nutzen durch die Verwendung von Referenzwerten und Ausblick

Um Anpassungen des fetalen Herz-Kreislauf-Systems an Mangelversorgung oder Fehlbildungen frühzeitig detektieren zu können, werden Referenzwerte für ein Normkollektiv benötigt. Bislang existieren Studien, die sich mit der Untersuchung einzelner Parameter beschäftigen und teilweise auch Referenzwerte veröffentlicht haben (siehe Kapitel 4.1). Die meisten Messparameter sind gut reproduzierbar und haben sich bereits als geeignete Indikatoren für krankhafte Veränderungen des fetalen Kreislaufs erwiesen. Auch wenn die Untersuchungsbedingungen im dritten Trimenon nicht mehr optimal sind, können kardiale Fehlbildungen oder Erkrankungen des Feten in diesem Schwangerschaftsabschnitt noch diagnostiziert werden und eine entsprechende Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen (vgl. Pluzanska & Respondek-Liberska, 2017). Die aktuellen Richtlinien der American Society for Echocardiography Moon-Grady et al. (2023) empfehlen die Durchführung der fetalen Echokardiografie bei Vorliegen von Auffälligkeiten in den regulären Screening-Ultraschalluntersuchungen. Die fetale Echokardiografie sollte nicht nur die Kardiomorphometrie beinhalten, sondern auch die Evaluation der Herzfunktion sowie des fetalen Herzrhythmus inkludieren. Insbesondere für die Evaluation von systolischer, diastolischer und globaler Herzleistung sind jedoch mehr Studiendaten erforderlich, um Nomogramme erstellen zu können.

Um eine Anwendung der Studienergebnisse im klinischen Alltag zu ermöglichen, sollten letztendlich Perzentilenkurven in den Dokumentationssystemen hinterlegt werden. Ein nützliches Tool für die praktische Anwendung zum Vergleich der eigenen Daten mit einem größeren Kollektiv ist beispielsweise mithilfe eines z-Score-Rechners<sup>2</sup> möglich, in der hinterlegten Daten mehrerer Studien als Grundlage dienen (vgl. Krishnan et al., 2016;

---

<sup>2</sup><http://fetal.parameterz.com/app> (Abgerufen am 13.9.2023)

McElhinney et al., 2009; Schneider et al., 2005; Vigneswaran et al., 2018). Zwei ähnliche Datenbanken<sup>3, 4</sup> ermöglichen ebenfalls den Vergleich der eigenen Messwerte anhand des z-Scores mit weiteren Datensätzen (vgl. Lai et al., 2015; Lee et al., 2010). Ideal wäre eine Zusammenführung all dieser Datenbanken sowie die Integration unserer Daten in einen gemeinsamen Datensatz, um einen einfacheren Vergleich und Identifizierung abnormer Werte zu ermöglichen.

Die Ergebnisse unserer Studie stellen einen wichtigen Beitrag für die Weiterentwicklung der fetalen funktionellen Echokardiografie dar und können als Basis für weitere Untersuchungen dienen. Insbesondere in Hinblick auf weitere Forschung bezüglich des kardialen Remodelings und einer möglichen fetalen Programmierungen sind Referenzwerte in einem gesunden Normalkollektiv notwendig, um pathologische Veränderungen möglichst frühzeitig identifizieren zu können.

---

<sup>3</sup><http://obsono.org/Default.aspx?SubPage=Calculator> (Abgerufen am 13.9.2023)

<sup>4</sup><http://zscore.chboston.org/> (Abgerufen am 13.9.2023)



# 5. Zusammenfassung

## 5.1. Ziel

Beschreibung von Referenzwerten für die fetale funktionellen Echokardiografie im dritten Trimenon der unkomplizierten Schwangerschaft.

## 5.2. Einleitung

Fetomaternale Konditionen, die mit einem kardialen Remodeling einhergehen sind u.a. Wachstumsrestriktion und Gestationsdiabetes. Bestehende Normwerte für Kinder und Erwachsene sind auch aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten in der Fetalperiode nicht direkt auf Feten übertragbar und müssen gesondert untersucht werden. Um pathologische Veränderungen der Herzfunktion frühzeitig erkennen zu können, ist die Definition von Normwerten in einem gesunden Kollektiv erforderlich.

## 5.3. Material und Methoden

Eingeschlossen wurden unkomplizierte Einlingsschwangerschaften zwischen den Schwangerschaftswochen 32+0 und 41+6. Es erfolgte die Berechnung des fetalen Schätzwichts nach der Hadlock-Formel durch die Bestimmung von Kopfumfang, Femurlänge und Abdomenumfang. Die fetale funktionelle Echokardiografie beinhaltete die Untersuchung der fetalen Aorta mittels Bestimmung der systolischen und diastolischen Durchmesser sowie der Messung des Durchmessers der fetalen Intima media der Aorta im M-Modus.

Die kardiomorphologischen Parameter umfassten die Bestimmung der Längs- und Querdurchmesser sowie der Wanddicken beider Ventrikel und der Messung der Septumdicke im B-Bild sowie im M-Modus. Aus den Längs- und Querdurchmessern wurden die Sphäritätsindizes beider Ventrikel berechnet. Die Untersuchung der systolischen Herzfunktion umfasste die Bestimmung der Klappendurchmesser im B-Bild, des Velocity Time Integrals (VTI), der Herzfrequenz, Akzelerations- und Dezelerationszeiten mittels konventioneller Doppleruntersuchung, MAPSE und TAPSE im M-Modus und der S'-Welle über Mitralklappe und Trikuspidalklappe mit Gewebedoppler. Es erfolgte die Berechnung von Schlag- und Minutenvolumina von linkem und rechtem Ventrikel sowie des globalen Herzzeitvolumens (HZV). Für die Berechnung der diastolischen Herzfunktion wurden E- und A-Welle mittels konventionellem Doppler sowie E'- und A'-Welle mit Gewebedoppler gemessen. Für beide Ventrikel wurden das E/A-, E/E'- und E'/A'-Verhältnis berechnet. Die globale Herzfunktion wurde durch die Bestimmung von isovolumetrischer Kontraktionszeit (ICT), isovolumetrischer Relaxationszeit (IRT) und Ejektionszeit (ET) im konventionellen Doppler gemessen. Mithilfe dieser Parameter erfolgte die Berechnung des Myocardial Performance Index (MPI).

## 5.4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 143 Patientinnen mit unkomplizierten Schwangerschaften eingeschlossen. Es werden Referenzwerte für die einzelnen Schwangerschaftswochen sowie Regressionsgleichungen für insgesamt 42 Parameter der fetalen Echokardiografie für ein mitteleuropäisches Patientinnenkollektiv präsentiert. Die Messwerte der fetalen Aorta, der Kardiomorphometrie sowie die berechneten Parameter der systolischen Herzfunktion, die Klappendurchmesser, MAPSE, TAPSE und S'-Welle (Mitralklappe) sowie der MPI zeigten eine gute Korrelation mit dem Gestationsalter. Die berechneten diastolischen Funktionsparameter zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter und blieben über das dritte Trimenon weitgehend konstant. Für die direkt gemessenen Parameter und Verhältnisse erwiesen sich lineare Funktionen als bestes Datenmodell, die berechneten sy-

stolischen Herzfunktionswerte wurden hingegen als polynomiale Funktionen 2. Ordnung dargestellt. Die meisten Parameter zeigten eine gute Reproduzierbarkeit.

## 5.5. Schlussfolgerung

Die Durchführung der fetalen Echokardiografie ist zwar aufgrund der physiologischen Gegebenheiten im dritten Schwangerschaftsabschnitt schwierig, jedoch möglich und reproduzierbar. Um Normwerte für alle fetalen Echokardiografieparameter zu definieren und die Reproduzierbarkeit der Werte weiter zu validieren, werden jedoch noch weitere Messungen in einem größeren Patientinnenkollektiv zur Erstellung von Nomogrammen benötigt.



# Literatur

- Aase, S. A., Snare, S. R., Dalen, H., Stoylen, A., Orderud, F., & Torp, H. (2010). Echocardiography without electrocardiogram. *European Journal of Echocardiography*, *12*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq112>
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, *19*(6), 716–723. <https://doi.org/10.1109/tac.1974.1100705>
- Allan, L. D., Chita, S. K., Al-Ghazali, W., Crawford, D. C., & Tynan, M. (1987). Doppler echocardiographic evaluation of the normal human fetal heart. *Heart*, *57*(6), 528–533. <https://doi.org/10.1136/hrt.57.6.528>
- Amorim-Costa, C., Costa-Santos, C., Ayres-de-Campos, D., & Bernardes, J. (2016). Longitudinal evaluation of computerized cardiotocographic parameters throughout pregnancy in normal fetuses: a prospective cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *95*(10), 1143–1152. <https://doi.org/10.1111/aogs.12932>
- Anderson, R. H., Smerup, M., Sanchez-Quintana, D., Loukas, M., & Lunkenheimer, P. P. (2009). The three-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls. *Clinical Anatomy*, *22*(1), 64–76. <https://doi.org/10.1002/ca.20645>
- Andrés-Delgado, L., & Mercader, N. (2016). Interplay between cardiac function and heart development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, *1863*(7), 1707–1716. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.004>
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., Kirsch, J., & Maio, G. (2020). *Duale Reihe Anatomie* (5. aktualisierte Auflage). THIEME. <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1909434>

- Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A. R., & Zornoff, L. A. M. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- Barker, D. J. P. (1999). Fetal origins of cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, *31*(sup1), 3–6. <https://doi.org/10.1080/07853890.1999.11904392>
- Berg, C., Geipel, A., & Gembruch, U. (2007). The four-chamber view in fetal echocardiography. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, *28*(2), 132–51, quiz 152–5. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963085>
- Bijnens, B., Cikes, M., Butakoff, C., Sitges, M., & Crispi, F. (2012). Myocardial Motion and Deformation: What Does It Tell Us and How Does It Relate to Function? *Fetal Diagnosis and Therapy*, *32*(1-2), 5–16. <https://doi.org/10.1159/000335649>
- Boroń, D., Kornacki, J., & Wender-Ozegowska, E. (2022). The Assessment of Maternal and Fetal Intima-Media Thickness in Perinatology. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(5), 1168. <https://doi.org/10.3390/jcm11051168>
- Bravo-Valenzuela, N. J. M., Peixoto, A. B., Mattar, R., & Júnior, E. A. (2021). Fetal cardiac function by mitral and tricuspid annular plane systolic excursion using spatio-temporal image correlation M-mode and left cardiac output in fetuses of pregestational diabetic mothers. *Obstetrics & Gynecology Science*, *64*(3), 257–265. <https://doi.org/10.5468/ogs.20274>
- Carvalho, J., Allan, L., Chaoui, R., Copel, J., DeVore, G., Hecher, K., Lee, W., Munoz, H., Paladini, D., Tutschek, B., & Yagel, S. (2013). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *41*(3), 348–359. <https://doi.org/10.1002/uog.12403>
- Chan, L. Y., Fok, W. Y., Wong, J. T.-h., Yu, C. M., Leung, T. N., & Lau, T. K. (2005). Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *American Heart Journal*, *150*(4), 750–755. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.12.028>

- Chaoui, R., Heling, K., & Bollmann, R. (1994). Sonographische Messungen der Durchmesser der Aorta und des Truncus pulmonalis beim Feten. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*, *34*(3), 145–151. <https://doi.org/10.1159/000272357>
- Chaubal, N. G., & Chaubal, J. (2009). Fetal echocardiography. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, *19*(01), 60–68. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.44524>
- Comas, M., Crispi, F., Gómez, O., Puerto, B., Figueras, F., & Gratacós, E. (2011). Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24–41 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *37*(1), 57–64. <https://doi.org/10.1002/uog.8870>
- Cosmi, E., Visentin, S., Fanelli, T., Mautone, A. J., & Zanardo, V. (2009). Aortic Intima Media Thickness in Fetuses and Children With Intrauterine Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology*, *114*(5), 1109–1114. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181bb23d3>
- Crispi, F., Crovetto, F., & Gratacos, E. (2018). Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early human development*, *126*, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.013>
- 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. *American journal of obstetrics and gynecology*, *207*(2), 121.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.011>
- Crispi, F., Bijmens, B., Figueras, F., Bartrons, J., Eixarch, E., Noble, F. L., Ahmed, A., & Gratacòs, E. (2010). Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation*, *121*(22), 2427–2436. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.937995>
- Crispi, F., Sepúlveda-Martínez, Á., Crovetto, F., Gómez, O., Bijmens, B., & Gratacós, E. (2020). Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling. *Fetal diagnosis and therapy*, *47*(5), 337–344. <https://doi.org/10.1159/000506047>

- Crispi, F., Valenzuela-Alcaraz, B., Cruz-Lemini, M., & Gratacós, E. (2013). Ultrasound assessment of fetal cardiac function. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, *16*(4), 158–167. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00242.x>
- de Onis, M., & Habicht, J. (1996). Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *64*(4), 650–658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>
- Depla, A. L., Wit, L. D., Steenhuis, T. J., Slieker, M. G., Voormolen, D. N., Scheffer, P. G., Heus, R. D., Rijn, B. B. V., & Bekker, M. N. (2021). Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *57*(4), 539–550. <https://doi.org/10.1002/uog.22163>
- DeVore, G. R. (2005). Assessing fetal cardiac ventricular function. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, *10*(6), 515–541. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2005.08.009>
- Diwakar, R., Dwivedi, M., & Bhende, V. (2020). Fetal Echo: Application of Four Chamber View and Additional Views in Obstetrics Anomaly Scan and Third Trimester Low-Risk Pregnancy. *Journal of The Indian Academy of Echocardiography and Cardiovascular Imaging*, *4*(2), 184. [https://doi.org/10.4103/jiae.jiae\\_51\\_19](https://doi.org/10.4103/jiae.jiae_51_19)
- Evanoff, N. G., Dengel, D. R., & Narasimhan, S. (2020). Assessing vascular characteristics of the fetal descending aorta: A feasibility study. *Journal of Clinical Ultrasound*, *48*(4), 211–215. <https://doi.org/10.1002/jcu.22828>
- Fukuta, H., & Little, W. C. (2008). The Cardiac Cycle and the Physiologic Basis of Left Ventricular Contraction, Ejection, Relaxation, and Filling. *Heart Failure Clinics*, *4*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2007.10.004>
- Galderisi, M. (2005). Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular Ultrasound*, *3*(1). <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-9>
- García-Otero, L., Soveral, I., Sepúlveda-Martínez, Á., Rodríguez-López, M., Torres, X., Guirado, L., Nogué, L., Valenzuela-Alcaraz, B., Martínez, J. M., Gratacós, E.,

- Gómez, O., & Crispi, F. (2021). Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *58*(3), 388–397. <https://doi.org/10.1002/uog.23127>
- García-Otero, L., Gómez, O., Rodríguez-López, M., Torres, X., Soveral, I., Sepúlveda-Martínez, Á., Guirado, L., Valenzuela-Alcaraz, B., López, M., Martínez, J. M., Gratacós, E., & Crispi, F. (2020). Nomograms of Fetal Cardiac Dimensions at 18-41 Weeks of Gestation. *Fetal diagnosis and therapy*, *47*(5), 387–398. <https://doi.org/10.1159/000494838>
- Gardin, J. M., Burn, C. S., Childs, W. J., & Henry, W. L. (1984). Evaluation of blood flow velocity in the ascending aorta and main pulmonary artery of normal subjects by Doppler echocardiography. *American Heart Journal*, *107*(2), 310–319. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90380-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90380-6)
- Gardiner, H. M., Pasquini, L., Wolfenden, J., Barlow, A., Li, W., Kulinskaya, E., & Henein, M. (2006). Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *International Journal of Cardiology*, *113*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.029>
- Gembruch, U., Kempe, A., Hellmund, A., Rösing, B., Willruth, A., Berg, C., & Geipel, A. (2013). The Diagnostics of Fetal Heart Defects in the First and Early Second Trimester – Early Fetal Echocardiography. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *73*(12), 1209–1217. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1360194>
- 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 in Obstetrics & Gynecology*, *32*(2), 128–132. <https://doi.org/10.1002/uog.5315>
- 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: Consensus definition of FGR. *Ul-*

- trasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Gosling, R., Dunbar, G., King, D., Newman, D., Side, C., Woodcock, J., Fitzgerald, D., Keates, J., & Macmillan, D. (1971). The Quantitative Analysis of Occlusive Peripheral Arterial Disease By a Non-Intrusive Ultrasonic Technique. *Angiology*, 22(1), 52–55. <https://doi.org/10.1177/000331977102200109>
- Gottliebson, W. M., Border, W. L., Franklin, C. M., Meyer, R. A., & Michelfelder, E. C. (2006). Accuracy of fetal echocardiography: a cardiac segment-specific analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 28(1), 15–21. <https://doi.org/10.1002/uog.2795>
- Graupner, O., Ried, C., Wildner, N. K., Ortiz, J. U., Kuschel, B., Haller, B., Oberhofer, R., Wacker-Gußmann, A., & Lobmaier, S. M. (2022). Myocardial deformation analysis in late-onset small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a prospective cohort study. *Journal of perinatal medicine*, 50(3), 305–312. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0162>
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Carpenter, R. J., Deter, R. L., & Park, S. K. (1984). Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*, 150(2), 535–540. <https://doi.org/10.1148/radiology.150.2.6691115>
- 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. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(3), 333–337. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4)
- Hagendorff, A. (2008). Die transthorakale Echokardiografie bei Patienten im Erwachsenenalter – Ablauf einer standardisierten Untersuchung. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 29(04), 344–374. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027491>

- Hamill, N., Yeo, L., Romero, R., Hassan, S. S., Myers, S. A., Mittal, P., Kusanovic, J. P., Balasubramaniam, M., Chaiworapongsa, T., Vaisbuch, E., Espinoza, J., Gotsch, F., Goncalves, L. F., & Lee, W. (2011). Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *205*(1), 76.e1–76.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.028>
- Herberg, U. (2015). Fetaler und neonataler Kreislauf. In *Pädiatrie* (S. 1–6). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-54671-6\\_199-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-54671-6_199-1)
- 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 Diagnosis and Therapy*, *32*(1-2), 22–29. <https://doi.org/10.1159/000330792>
- Kenny, J. F., Plappert, T., Doubilet, P., Saltzman, D. H., Cartier, M., Zollars, L., Leatherman, G. F., & Sutton, M. G. S. J. (1986). Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation*, *74*(6), 1208–1216. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.6.1208>
- Kiserud, T., & Rasmussen, S. (1998). How repeat measurements affect the mean diameter of the umbilical vein and the ductus venosus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *11*(6), 419–425. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11060419.x>
- Klinke, R. (Hrsg.). (2010). *Physiologie* (6., vollst. überarb. Aufl.). THIEME. <https://swbplus.bsz-bw.de/bsz312029683idx.htm>
- Klugman, D., & Berger, J. T. (2016). Echocardiography and Focused Cardiac Ultrasound. *Pediatric Critical Care Medicine*, *17*, S222–S224. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000815>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, *15*(2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>

- Krishnan, A., Pike, J. I., McCarter, R., Fulgium, A. L., Wilson, E., Donofrio, M. T., & Sable, C. A. (2016). Predictive Models for Normal Fetal Cardiac Structures. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *29*(12), 1197–1206. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.08.019>
- Lai, W. W., Mertens, L. L., Cohen, M. S., & Geva, T. (2015). *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult: From Fetus to Adult*. Wiley & Sons, Incorporated, John.
- Lee, W., Allan, L., Carvalho, J. S., Chaoui, R., Copel, J., Devore, G., Hecher, K., Munoz, H., Nelson, T., Paladini, D., & and, S. Y. (2008). ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(2), 239–242. <https://doi.org/10.1002/uog.6115>
- Lee, W., Riggs, T., Amula, V., Tsimis, M., Cutler, N., Bronsteen, R., & Comstock, C. H. (2010). Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *35*(1), 28–34. <https://doi.org/10.1002/uog.7483>
- Lee-Tannock, A., Hay, K., Gooi, A., & Kumar, S. (2021). Longitudinal assessment of ventricular strain, tricuspid and mitral annular plane systolic excursion (TAPSE and MAPSE) in fetuses from pregnancies complicated by diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *256*, 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.057>
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H.-W. (2010). Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*, *222*(05), 321–326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>
- Lobmaier, S. M., Cruz-Lemini, M., Valenzuela-Alcaraz, B., Ortiz, J. U., Martinez, J. M., Gratacos, E., & Crispi, F. (2014). Influence of equipment and settings on myocardial performance index repeatability and definition of settings to achieve optimal reproducibility. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *43*(6), 632–639. <https://doi.org/10.1002/uog.13365>

- Lobmaier, S. M., Graupner, O., Franke, C., Boess, N., Haller, B., Oberhoffer, R., Wacker-Gussmann, A., & Ortiz, J. U. (2024). Fetal cardiovascular function in a late-onset SGA and FGR cohort: CURIOSA study. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. <https://doi.org/10.1055/a-2390-2010>
- 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). Das perinatale Outcome und dessen Prädiktion unter Verwendung von longitudinalen fetomaternalen Dopplermessungen bei Föten mit später Wachstumsrestriktion – eine prospektive Studie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. <https://doi.org/10.1055/a-1493-2367>
- Lussier, E. C., Yeh, S.-J., Chih, W.-L., Lin, S.-M., Chou, Y.-C., Huang, S.-P., Chen, M.-R., & Chang, T.-Y. (2020). Reference ranges and Z-scores for fetal cardiac measurements from two-dimensional echocardiography in Asian population. *PLoS one*, *15*, e0233179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233179>
- Mahony, L. (1996). Calcium homeostasis and control of contractility in the developing heart. *Seminars in Perinatology*, *20*(6), 510–519. [https://doi.org/10.1016/s0146-0005\(96\)80065-6](https://doi.org/10.1016/s0146-0005(96)80065-6)
- McElhinney, D. B., Marshall, A. C., Wilkins-Haug, L. E., Brown, D. W., Benson, C. B., Silva, V., Marx, G. R., Mizrahi-Arnaud, A., Lock, J. E., & Tworetzky, W. (2009). Predictors of Technical Success and Postnatal Biventricular Outcome After In Utero Aortic Valvuloplasty for Aortic Stenosis With Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation*, *120*(15), 1482–1490. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.848994>
- Meriki, N., Izurieta, A., & Welsh, A. W. (2012). Fetal left modified myocardial performance index: technical refinements in obtaining pulsed-Doppler waveforms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *39*(4), 421–429. <https://doi.org/10.1002/uog.9090>
- Merz, E., Eichhorn, K.-H., von Kaisenberg, C., & Schramm, T. (2012). Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21

- + 6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, *33*(6), 593–596. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325500>
- Messing, B., Cohen, S. M., Valsky, D. V., Rosenak, D., Hochner-Celnikier, D., Savchev, S., & Yagel, S. (2007). Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *30*(2), 142–151. <https://doi.org/10.1002/uog.4036>
- Messing, B., Gilboa, Y., Lipschuetz, M., Valsky, D. V., Cohen, S. M., & Yagel, S. (2013). Fetal tricuspid annular plane systolic excursion (f-TAPSE): evaluation of fetal right heart systolic function with conventional M-mode ultrasound and spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *42*(2), 182–188. <https://doi.org/10.1002/uog.12375>
- Mielke, G., & Benda, N. (2001). Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation*, *103*(12), 1662–1668. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.12.1662>
- Milner, J., & Arezina, J. (2018). The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. *Ultrasound*, *26*(1), 32–41. <https://doi.org/10.1177/1742271x17732807>
- Molina, F. S., Faro, C., Sotiriadis, A., Dagklis, T., & Nicolaides, K. H. (2008). Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(2), 181–187. <https://doi.org/10.1002/uog.5374>
- Moon-Grady, A. J., Donofrio, M. T., Gelehrter, S., Hornberger, L., Kreeger, J., Lee, W., Michelfelder, E., Morris, S. A., Peyvandi, S., Pinto, N. M., Pruetz, J., Sethi, N., Simpson, J., Srivastava, S., & Tian, Z. (2023). Guidelines and Recommendations for Performance of the Fetal Echocardiogram: An Update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *36*(7), 679–723. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2023.04.014>
- Mozumdar, N., Rowland, J., Pan, S., Rajagopal, H., Geiger, M. K., Srivastava, S., & Stern, K. W. (2020). Diagnostic Accuracy of Fetal Echocardiography in Congenital Heart

- Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 33(11), 1384–1390. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.06.017>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Nair A, R. S. (2017). Functional assessment of fetal heart: Normative data for tissue doppler indices and other echocardiographic parameters for Indian population. *J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging* 2017;1:103-8.
- Nishitani, S., Torii, N., Imai, H., Haraguchi, R., Yamada, S., & Takakuwa, T. (2020). Development of Helical Myofiber Tracts in the Human Fetal Heart: Analysis of Myocardial Fiber Formation in the Left Ventricle From the Late Human Embryonic Period Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Heart Association*, 9(19). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016422>
- Norton, J. M. (2001). TOWARD CONSISTENT DEFINITIONS FOR PRELOAD AND AFTERLOAD. *Advances in Physiology Education*, 25(1), 53–61. <https://doi.org/10.1152/advances.2001.25.1.53>
- Oxborough, D., Ghani, S., Harkness, A., Lloyd, G., Moody, W., Ring, L., Sandoval, J., Senior, R., Sheikh, N., Stout, M., Utomi, V., Willis, J., Zaidi, A., & Steeds, R. (2014). Impact of methodology and the use of allometric scaling on the echocardiographic assessment of the aortic root and arch: a study by the Research and Audit Sub-Committee of the British Society of Echocardiography. *Echo research and practice*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.1530/ERP-14-0004>
- 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. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(6), 601–608. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0002>
- Petrovic, B., Joksimovic, J., Sljivancanin, D., Joksimovic, L., Drinic, A., & Stamenkovic, J. (2022). Ultrasound markers of chromosome aberrations on routine second trimester screening. *ABI Genetika*, 54(2), 921–931. <https://doi.org/10.2298/gensr2202921p>
- Peverill, R. E. (2020). Understanding preload and preload reserve within the conceptual framework of a limited range of possible left ventricular end-diastolic volumes. *Advances in Physiology Education*, 44(3), 414–422. <https://doi.org/10.1152/advan.00043.2020>
- Piquereau, J., & Ventura-Clapier, R. (2018). Maturation of Cardiac Energy Metabolism During Perinatal Development. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00959>
- Pluzanska, J., & Respondek-Liberska, M. (2017). EP04.28: Fetal echocardiography in the third trimester a new obligation to save fetal/neonatal life? A new approach based on 4 cases from a tertiary centre. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50, 276–277. <https://doi.org/10.1002/uog.18378>
- Pollock, J. D., & Makaryus, A. N. (2022). *StatPearls: Physiology, Cardiac Cycle*.
- Rizzo, G., Pietrolucci, M., Mappa, I., Bitsadze, V., Khizroeva, J., & Makatsariya, A. (2020). Fetal cardiac remodelling in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Prenatal Cardiology*, 2020(1), 13–18. <https://doi.org/10.5114/pcard.2020.94558>
- Rocha, L. A., Rolo, L. C., & Júnior, E. A. (2019). How to perform functional assessment of the fetal heart? – pictorial review. *Ultrasonography*. <https://doi.org/10.14366/usg.18065>
- Rychik, J. (2004). Fetal cardiovascular physiology. *Pediatric cardiology*, 25(3), 201–209. <https://doi.org/10.1007/s00246-003-0586-0>

- Rychik, J., Ayres, N., Cuneo, B., Gotteiner, N., Hornberger, L., Spevak, P. J., & van der Veld, M. (2004). American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, *17*(7), 803–810. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.04.011>
- Schleußner, E., & Schneider, H. (2007). Fetale Programmierung. *Der Gynäkologe*, *40*(4), 239–240. <https://doi.org/10.1007/s00129-007-1972-0>
- Schmidt, W., & Kurjak, A. (2001). Normwerte der fetomaternalen dopplersonographischen Indizes im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft. In W. Schmidt & A. Kurjak (Hrsg.), *Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0033-1738>
- Schneider, C., McCrindle, B. W., Carvalho, J. S., Hornberger, L. K., McCarthy, K. P., & Daubeney, P. E. F. (2005). Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *26*(6), 599–605. <https://doi.org/10.1002/uog.2597>
- Semmler, J., Abdel-Azim, S., Anzategui, S., Zhang, H., Nicolaides, K. H., & Charakida, M. (2020). Influence of birth weight on fetal cardiac indices at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *57*(2), 266–272. <https://doi.org/10.1002/uog.23522>
- Shapiro, I., Degani, S., Leibovitz, Z., Ohel, G., Tal, Y., & Abinader, E. G. (1998). Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *12*(6), 404–418. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12060404.x>
- Smedt, M. C. D., Visser, G. H., & Meijboom, E. J. (1987). Fetal cardiac output estimated by Doppler echocardiography during mid- and late gestation. *The American Journal of Cardiology*, *60*(4), 338–342. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90238-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90238-4)
- Sohn, C., Kagan, K. O., Fluhr, H., & Vetter, K. (2018, Juni). *Kursbuch Dopplersonografie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag. <https://www.ebook.>

- de/de/product/7749932/kursbuch\_\_dopplersonografie\_\_in\_\_gynaekologie\_\_und\_\_  
geburtshilfe.html
- Tobita, K., Garrison, J. B., Liu, L. J., Tinney, J. P., & Keller, B. B. (2005). Three-dimensional myofiber architecture of the embryonic left ventricle during normal development and altered mechanical loads. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, *283A*(1), 193–201. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20133>
- Torres, X., Martínez, J. M., Gómez, O., Martíñez-Portilla, R. J., García-Otero, L., Crispi, F., Masoller, N., Sepúlveda-Martínez, Á., Marimón, E., Gratacós, E., Figueras, F., & Bennasar, M. (2021). Prescriptive standards of echocardiographic morphometric and functional parameters in uncomplicated monochorionic diamniotic fetuses. *Prenatal diagnosis*, *41*(12), 1486–1497. <https://doi.org/10.1002/pd.5999>
- 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. *European journal of pediatrics*, *153*(3), 151–154. <https://doi.org/10.1007/BF01958973>
- Veille, J., Sivakoff, M., & Nemeth, M. (1990). Evaluation of the Human Fetal Cardiac Size and Function. *American Journal of Perinatology*, *7*(01), 54–59. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999447>
- Vigneswaran, T. V., Akolekar, R., Syngelaki, A., Charakida, M., Allan, L. D., Nicolaides, K. H., Zidere, V., & Simpson, J. M. (2018). Reference Ranges for the Size of the Fetal Cardiac Outflow Tracts From 13 to 36 Weeks Gestation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *11*(7). <https://doi.org/10.1161/circimaging.118.007575>
- Visentin, S., Londero, A., Calanducci, M., Grisan, E., Bongiorno, M., Marin, L., & Cosmi, E. (2018). Fetal Abdominal Aorta: Doppler and Structural Evaluation of Endothelial Function in Intrauterine Growth Restriction and Controls. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, *40*(01), 55–63. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122230>

- Voigt, M., Rochow, N., Schneider, K., Hagenah, H.-P., Scholz, R., Hesse, V., Wittwer-Backofen, U., Straube, S., & Olbertz, D. (2014). Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, *218*(05), 210–217. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385857>
- von Kaisenberg, C., Chaoui, R., Häusler, M., Kagan, K., Kozłowski, P., Merz, E., Rempfen, A., Steiner, H., Tercanli, S., Wisser, J., & Heling, K.-S. (2016). Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, *37*(03), 297–302. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105514>
- 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. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *306*(5), 1455–1461. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06404-8>
- Wang, D., Liu, C., Liu, X., Zhang, Y., & Wang, Y. (2021). Evaluation of prenatal changes in fetal cardiac morphology and function in maternal diabetes mellitus using a novel fetal speckle-tracking analysis: a prospective cohort study. *Cardiovascular Ultrasound*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12947-021-00256-z>
- Weichert, A., Hagen, A., Tchirikov, M., Fuchs, I., Henrich, W., & Entezami, M. (2017). Reference Curve for the Mean Uterine Artery Pulsatility Index in Singleton Pregnancies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *77*(05), 516–523. <https://doi.org/10.1055/s-0043-108764>
- Yagel, S., Silverman, N. H., & Gembruch, U. (2018). *Fetal Cardiology Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases, Third Edition: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases, Third Edition*. Taylor & Francis Group.

- Zimmermann, R., Hucha, A., Savoldelli, G., Binkert, F., Achermann, J., & Grudzinskas, G. (1996). Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *103*(10), 1009–1014. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09552.x>
- Zizzo, A. R., Kirkegaard, I., Hansen, J., Uldbjerg, N., & Mølgaard, H. (2020). Fetal Heart Rate Variability Is Affected by Fetal Movements: A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578898>

# Abbildungsverzeichnis

1.1. Shuntverbindungen im fetalen Kreislaufsystem (Illustration von Aimée Wildner, 2023) . . . . .	16
2.1. Systolischer und Diastolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis	26
2.2. Fetale Intima media Dicke . . . . .	27
2.3. Vierkammerblick (Eigene Illustration) . . . . .	28
2.4. Fünfkammerblick (Eigene Illustration) . . . . .	30
2.5. Drei-Gefäß-Blick (Eigene Illustration) . . . . .	30
2.6. MAPSE . . . . .	32
2.7. TAPSE . . . . .	33
2.8. Verhältnis von E/A-Welle . . . . .	34
3.1. Gruppenzuteilung der Studienteilnehmerinnen (modifiziert nach Lobmaier et al. (2021)) . . . . .	41
3.2. Durchmesser der Aorta abdominalis während Diastole und Systole . . . . .	48
3.3. Aortic Strain . . . . .	48
3.4. Durchmesser der Intima media der fetalen Aorta . . . . .	49
3.5. Durchmesser der Ventrikelwände . . . . .	50
3.6. Durchmesser des Ventrikelseptums . . . . .	51
3.7. Längsdurchmesser der Ventrikel . . . . .	51
3.8. Querdurchmesser der Ventrikel . . . . .	52
3.9. Sphärizitätsindizes links und rechts . . . . .	52
3.10. Durchmesser von Aorten- und Pulmonalklappe . . . . .	53

---

3.11. VTI von Aorten- und Pulmonalklappe . . . . .	55
3.12. Akzelerationszeit von Aorten- und Pulmonalklappe . . . . .	58
3.13. Dezelerationszeit von Aorten- und Pulmonalklappe . . . . .	58
3.14. Herzfrequenzen . . . . .	59
3.15. Schlagvolumina . . . . .	60
3.16. Minutenvolumina . . . . .	60
3.17. MAPSE und TAPSE . . . . .	61
3.18. S-Wellen über der Mitral- und Trikuspidalklappe . . . . .	62
3.19. Herzzeitvolumen . . . . .	63
3.20. E/A-Verhältnis von Mitral- und Trikuspidalklappe . . . . .	63
3.21. E/E'-Verhältnis von Mitral- und Trikuspidalklappe . . . . .	65
3.22. E'/A'-Verhältnis von Mitral- und Trikuspidalklappe . . . . .	65
3.23. ICT und IRT . . . . .	67
3.24. ET und MPI . . . . .	67
3.25. Bland-Altman-Plots für ADD und ASD . . . . .	72
3.26. Bland-Altman-Plots für den SI links und rechts . . . . .	72
3.27. Bland-Altman-Plots für MAPSE und TAPSE . . . . .	73
3.28. Bland-Altman-Plot für das Herzzeitvolumen . . . . .	74
3.29. Bland-Altman-Plot für den MPI . . . . .	74
4.1. Vergleich unserer Daten mit García-Otero et al. (2020) . . . . .	77

# Tabellenverzeichnis

1.1. Screeninguntersuchungen nach Mutterschaftsrichtlinien . . . . .	7
2.1. Abschnitte des Herzzyklus . . . . .	36
2.2. Untersuchungsabschnitte der fetalen funktionellen Echokardiografie . . . .	36
3.1. Sozioökonomischer Status . . . . .	42
3.2. Mütterliche Charakteristika . . . . .	43
3.3. Geburtsoutcome . . . . .	44
3.4. Fetale Biometrie . . . . .	46
3.5. Fetales Schätzwert . . . . .	46
3.6. Korrelation des fetalen Schätzwerts mit dem Geburtsgewicht . . . . .	46
3.7. Fetomaternaler Doppler . . . . .	47
3.8. Fetale Aorta abdominalis . . . . .	47
3.9. Korrelation der IMD, Durchmesser der Aorta abdominalis während Dia- stole und Systole und Aortic strain mit dem Gestationsalter . . . . .	49
3.10. Kardiomorphometrie . . . . .	54
3.11. Korrelation der kardiomorphologischen Merkmale mit dem Gestationsalter	55
3.12. Systolische Herzfunktion . . . . .	56
3.13. Systolische Funktion (Fortsetzung) . . . . .	57
3.14. Korrelation der systolischen Herzfunktionsparameter mit dem Gestations- alter . . . . .	61
3.15. Diastolische Herzfunktion . . . . .	64

3.16. Korrelation der diastolischen Herzfunktionsparameter mit dem Gestationsalter . . . . .	66
3.17. Globale Herzfunktion (Mittelwerte) . . . . .	66
3.18. Korrelation der globalen Herzfunktionsparameter mit dem Gestationsalter	68
3.19. Konstanten der Regressionsgleichungen (Linear) . . . . .	69
3.20. Konstanten der Regressionsgleichungen (polynomial) . . . . .	70
3.21. Reproduzierbarkeit der Messungen . . . . .	71
4.1. Vergleich der Ventikelmaße [mm] mit den Daten von García-Otero et al. (2020) . . . . .	78
4.2. Vergleich der Klappendurchmesser mit weiteren Datensätzen . . . . .	79
4.3. Vergleich der Minutenvolumina des rechten und linken Herzens in der 34. SSW mit weiteren Datensätzen (modifiziert nach Molina et al. (2008)) . .	81
4.4. Vergleich der MAPSE [mm] mit weiteren Datensätzen . . . . .	82
4.5. Vergleich der TAPSE [mm] mit weiteren Datensätzen . . . . .	82
VI.1. Normalverteilung Biometrie . . . . .	119
VI.2. Normalverteilung fetale Aorta und Kardiomorphologie . . . . .	120
VI.3. Normalverteilung systolische, diastolische und globale Herzfunktion . . . .	121
VI.4. Berechnung des besten Modells mittels AICc . . . . .	122
VI.5. T-Test Fetale Aorta . . . . .	123
VI.6. T-Test Kardiomorphologie . . . . .	123
VI.7. T-Test Systolische Funktion . . . . .	123
VI.8. T-Test diastolische Funktion . . . . .	124
VI.9. T-Test Globale Funktion . . . . .	124

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACM</b>	Arteria cerebri media
<b>ADD</b>	Diastolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis
<b>AGA</b>	Adequate for gestational Age
<b>AICc</b>	Akaike Informationskriterion
<b>ASD</b>	Systolischer Durchmesser der fetalen Aorta abdominalis
<b>AU</b>	Abdomenumfang
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BPD</b>	Biparietaler Kopfdurchmesser
<b>CPR</b>	Cerebro-plazentare Ratio
<b>CTG</b>	Cardiotokogramm
<b>DEGUM</b>	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EFW</b>	Estimated Fetal Weight
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ET</b>	Ejection Time
<b>FBA</b>	Fehlbildungsausschluss
<b>FGR</b>	Fetal Growth Restriction

---

<b>FL</b>	Femurlänge
<b>GA</b>	Gestationsalter
<b>GDM</b>	Gestationsdiabetes
<b>GG</b>	Geburtsgewicht
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ICC</b>	Intraclass Correlation Coefficient
<b>ICT</b>	Isovolumetric Contraction Time
<b>IMD</b>	Intima Media Dicke
<b>ISUOG</b>	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
<b>IUFT</b>	Intrauteriner Fruchttod
<b>IRT</b>	Isovolumetric Relaxation Time
<b>KU</b>	Kopfumfang
<b>LL</b>	leading-edge-to-leading-edge
<b>MAPSE</b>	Mitral Annular Plane Systolic Excursion
<b>MPI</b>	Myocardial Performance Index
<b>PI</b>	Pulsatility Index
<b>pw</b>	Pulsed Wave
<b>RI</b>	Resistance Index
<b>SGA</b>	Small For Gestational Age
<b>SI</b>	Sphärizitätsindex
<b>SSL</b>	Scheitel-Steiß-Länge
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>STIC</b>	Spatio-temporal image correlation
<b>SV</b>	Schlagvolumen

<b>TAPSE</b>	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>TDI</b>	Tissue Doppler Imaging
<b>UA</b>	Arteria umbilicalis
<b>UtA</b>	Arteriae uterinae
<b>VOCAL</b>	Virtual Organ Computer-aided Analysis
<b>VTI</b>	Velocity Time Integral
<b>WHO</b>	World Health Organisation



# VI. Appendix

## VI.1. Tests auf Normalverteilung

Die Tabellen VI.1, VI.2 und VI.3 zeigen die Ergebnisse der Untersuchung auf Normalverteilung nach dem Shapiro-Wilk-Test.

## VI.2. Modelanpassung nach dem korrigierten Aikake Information Criterion

Tabelle VI.4 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse des AICc für die untersuchten Messwerte. Je kleiner das AICc ist, desto besser ist das entsprechende Modell zur Darstellung der Daten geeignet.

**Tabelle VI.1.:** Normalverteilung Biometrie

	Shapiro-Wilk	
	N	Signifikanz
BPD	136	0.062
KU	136	<.001
AU	136	0.122
FL	136	0.06
EFW	136	<b>0.015</b>
Perz.	136	<b>0.017</b>
UA PI	84	0.085
Uamb PI	141	0.258
ACM PI	126	0.17
CPR	126	0.442

**Tabelle VI.2.:** Normalverteilung fetale Aorta und Kardiomorphologie

	Shapiro-Wilk	
	N	Signifikanz
ADD	118	0.517
ASD	118	0.545
Aortic strain	118	0.445
IMD	136	0.875
RV Längsdurchmesser	131	0.242
RV Querdurchmesser	131	<b>0.006</b>
Sphärizitätsindex rechts	131	0.06
LV Längsdurchmesser	131	0.656
LV Querdurchmesser	131	<b>0.036</b>
Sphärizitätsindex links	131	0.2
RV Wanddicke	102	0.762
LV Wanddicke	102	0.438
Septumdicke	102	0.695

### VI.3. T-Test

Die Tabellen VI.5, VI.6, VI.7, VI.8 und VI.9 enthalten die Ergebnisse der T-Tests.

**Tabelle VI.3.:** Normalverteilung systolische, diastolische und globale Herzfunktion

	Shapiro-Wilk	
	N	Signifikanz
DM AoK	131	0.108
VTI AoK	130	0.072
HF LV	126	<b>&lt;.001</b>
AccT AoK	130	0.063
DecT AoK	127	0.101
SV LV	122	<b>&lt;.001</b>
DM PK	117	0.634
VTI PK	110	0.311
HF RV	109	0.601
AccT PK	110	<b>&lt;.001</b>
DecT PK	107	0.141
SV RV	97	<b>&lt;.001</b>
MV LV	118	<b>&lt;.001</b>
MV RV	94	<b>&lt;.001</b>
HMV	86	0.053
MAPSE	116	0.319
TAPSE	116	0.676
S'-Welle MK	100	<b>0.049</b>
S'-Welle TK	96	<b>&lt;.001</b>
MK E/A	122	0.555
MK E/E'	108	0.501
MK E'/A'	99	<b>0.023</b>
TK E/A	119	0.365
TK E/E'	71	0.945
TK E'/A'	91	0.472
ICT	136	<b>0.025</b>
IRT	136	<b>0.009</b>
ET	136	0.929
MPI	136	0.37

Tabelle VI.4.: Berechnung des besten Modells mittels AICc

Messwert	Polynomordnung							Bestes Modell
	1	2	3	4	5	6	7	
IMD	<b>2.58</b>	6.01	10.81	18.01	30.01	54.01	126.00	Linear
ADD	<b>2.83</b>	6.19	10.96	18.12	30.12	54.11	126.01	Linear
ASD	<b>2.92</b>	6.22	11.00	18.13	30.13	54.11	126.01	Linear
Aortic strain	<b>3.00</b>	6.32	11.03	18.18	30.17	54.15	126.01	Linear
RV längs	<b>3.51</b>	6.23	10.90	18.08	30.08	54.06	126.02	Linear
RV quer	<b>2.83</b>	6.24	11.04	18.12	30.10	54.04	126.01	Linear
RV Wand	<b>2.87</b>	6.22	11.01	18.12	30.09	54.07	126.04	Linear
LV längs	<b>2.82</b>	6.19	10.94	18.14	30.12	54.06	126.03	Linear
LV quer	<b>2.90</b>	6.30	11.08	18.27	30.21	54.20	126.06	Linear
LV Wand	<b>3.01</b>	6.38	11.16	18.15	30.06	54.04	126.00	Linear
Septumdicke	<b>2.87</b>	6.28	11.07	18.05	30.05	54.03	126.00	Linear
SI rechts	<b>2.62</b>	6.03	10.83	18.02	30.02	54.01	126.00	Linear
SI links	<b>2.60</b>	6.03	10.83	18.02	30.02	54.02	126.01	Linear
AoK DM	<b>2.68</b>	6.06	10.86	18.05	30.03	54.03	126.00	Linear
PK DM	<b>2.69</b>	6.04	10.82	18.02	30.01	54.01	126.00	Linear
MAPSE	<b>2.92</b>	6.23	11.03	18.14	30.13	54.10	126.03	Linear
TAPSE	<b>2.91</b>	6.32	11.11	18.26	30.19	54.07	126.06	Linear
S'-Welle MK	<b>3.74</b>	7.04	11.15	18.17	10.17	54.09	126.09	Linear
S'-Welle TK	<b>3.19</b>	6.62	11.42	18.58	10.53	54.12	126.07	Linear
SV LV	172.46	162.42	146.41	134.36	146.03	162.22	<b>128.20</b>	Polynomial
SV RV	<b>6.29</b>	8.62	13.23	19.01	30.47	54.41	126.07	Linear
MV LV	<b>28.93</b>	30.76	33.12	38.40	50.19	73.60	128.43	Linear
MV RV	46.27	35.48	39.07	<b>29.19</b>	35.84	58.56	127.91	Polynomial
HZV	85.17	77.26	<b>31.05</b>	34.04	42.21	64.91	126.02	Polynomial
E/A MK	<b>2.64</b>	6.06	10.86	18.06	30.04	54.01	126.00	Linear
E/A TK	<b>2.59</b>	6.01	10.81	18.00	30.00	54.00	126.00	Linear
E/E' MK	<b>3.08</b>	6.41	11.13	18.14	30.00	54.00	126.00	Linear
E/E' TK	<b>2.88</b>	6.26	11.07	18.16	30.09	54.08	126.08	Linear
E'/A' MK	<b>2.67</b>	6.08	10.88	18.04	30.03	54.00	126.00	Linear
E'/A' TK	<b>2.60</b>	6.02	10.82	18.01	30.00	54.00	126.00	Linear
ICT	<b>3.17</b>	6.58	11.38	18.22	30.14	54.13	126.12	Linear
IRT	<b>4.25</b>	7.76	12.10	18.75	30.17	54.14	126.03	Linear
ET	<b>4.55</b>	7.99	12.29	19.47	31.07	55.07	126.41	Linear
MPI	<b>2.58</b>	6.01	10.81	18.01	30.00	54.00	126.00	Linear

**Tabelle VI.5.:** T-Test Fetale Aorta

Parameter	Levene-Test der Varianzgleichheit	t-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Sig.	T	df	Signifikanz Zweiseitiges p
ADD	Varianzen sind gleich	0.014	0.906	-1.017	116	<b>0.311</b>
ASD	Varianzen sind gleich	0.034	0.855	-1.205	116	<b>0.231</b>
Aortic strain	Varianzen sind gleich	2.731	0.101	-0.094	116	<b>0.926</b>
IMD	Varianzen sind nicht gleich	5.349	0.022	2.939	86.993	0.004

**Tabelle VI.6.:** T-Test Kardiomorphologie

	Levene-Test der Varianzgleichheit	t-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Sig.	T	df	Signifikanz Zweiseitiges p
RV längs	Varianzen sind gleich	2.219	0.139	3.551	130	<.001
Sphärizitätsindex rechts	Varianzen sind gleich	0.268	0.605	3.535	129	<.001
LV längs	Varianzen sind gleich	2.537	0.114	2.549	129	0.012
Sphärizitätsindex links	Varianzen sind gleich	0.462	0.498	1.102	129	<b>0.273</b>
RV Wanddicke	Varianzen sind gleich	0.244	0.623	-3.069	101	0.003
LV Wanddicke	Varianzen sind gleich	1.196	0.277	-3.241	103	0.002
Septumdicke	Varianzen sind gleich	0.026	0.873	-1.807	102	<b>0.074</b>

**Tabelle VI.7.:** T-Test Systolische Funktion

Parameter	Levene-Test der Varianzgleichheit	t-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Sig.	T	df	Signifikanz Zweiseitiges p
DM AoK	Varianzen sind nicht gleich	8.9	0.003	-0.121	110.168	<b>0.904</b>
VTI AoK	Varianzen sind gleich	2.01	0.159	-0.082	128	<b>0.935</b>
AccT AoK	Varianzen sind gleich	0.121	0.729	-3.555	128	<.001
DecT AoK	Varianzen sind gleich	0.942	0.334	-0.912	125	<b>0.363</b>
DM PK	Varianzen sind gleich	2.095	0.15	0.964	115	<b>0.337</b>
VTI PK	Varianzen sind gleich	0.063	0.803	-3.446	108	<.001
HF RV	Varianzen sind gleich	0.035	0.851	2.41	107	0.018
DecT PK	Varianzen sind gleich	0.064	0.8	1.729	105	<b>0.087</b>
HZV	Varianzen sind gleich	0.79	0.377	-0.511	84	<b>0.611</b>
MAPSE	Varianzen sind gleich	0.532	0.467	2.091	122	0.039
TAPSE	Varianzen sind gleich	0.093	0.761	0.181	121	<b>0.857</b>

**Tabelle VI.8.:** T-Test diastolische Funktion

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Signifikanz Zweiseitiges p
MK E/A	Varianzen sind gleich	0.947	0.332	-1.417	120	<b>0.159</b>
MK E/E'	Varianzen sind gleich	2.512	0.116	-1.036	106	<b>0.303</b>
TK E/A	Varianzen sind gleich	0.081	0.777	1.856	117	<b>0.066</b>
TK E/E'	Varianzen sind gleich	0.607	0.438	-0.788	69	<b>0.434</b>
TK E'/A'	Varianzen sind gleich	0.249	0.619	0.621	89	<b>0.536</b>

**Tabelle VI.9.:** T-Test Globale Funktion

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Sig.	T	df	Signifikanz Zweiseitiges p
ET	Varianzen sind gleich	0.235	0.629	0.487	134	<b>0.627</b>
MPI	Varianzen sind gleich	0.534	0.466	-0.06	134	<b>0.952</b>

## VII. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbständig verfasst zu haben und keine anderen als die in der Arbeit angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben.

München, am 05.08.2024,

Nadia Katharina Böss



## VIII. Publikationen und Kongressbeiträge

**Wildner, N.**, Ried, C., Graupner, O., Ortiz, J.U., Kuschel, B., Haller, B., Oberhoffer, R., Wacker-Gussmann, A. and Lobmaier, S.M. (2019) [Posterpräsentation], P15.03: Reference ranges for fetal cardiovascular function measurements in third trimester normally grown fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 202-203. <https://doi.org/10.1002/uog.21021>

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. (2023). Perinatal Outcome and its Prediction Using Longitudinal Feto-Maternal Doppler Follow-Up in Late Onset Small for Gestational Age Fetuses - A Prospective Cohort Study. Das perinatale Outcome und dessen Prädiktion unter Verwendung von longitudinalen fetomaternalen Dopplermessungen bei Föten mit später Wachstumsrestriktion – eine prospektive Studie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 44(2), e108–e117. <https://doi.org/10.1055/a-1493-2367>

Graupner, O., Ried, C., **Wildner, N. K.**, Ortiz, J. U., Kuschel, B., Haller, B., Oberhoffer, R., Wacker-Gußmann, A., & Lobmaier, S. M. (2021). Myocardial deformation analysis in late-onset small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a prospective cohort study. *Journal of perinatal medicine*, 50(3), 305–312. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0162>

Lobmaier, S. M., Graupner, O., Franke, C., **Boess, N.**, Haller, B., Oberhoffer, R., Wacker-Gussmann, A., & Ortiz, J. U. (2024). Fetal cardiovascular function in a late-onset SGA and FGR cohort: CURIOSA study. Fetale kardiovaskuläre Funktion in einer Kohorte später SGA/FGR Feten: CURIOSA Studie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 10.1055/a-2390-2010. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-2390-2010>

## IX. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Silvia M. Lobmaier sowie meinem Mentor PD Dr. med. Oliver Graupner herzlich für die Betreuung bei der gesamten Arbeit bedanken.

Besonders danken möchte ich meiner Mitdotorandin Christina Franke, mit der ich gemeinsam die Patientinnen für die Studie rekrutiert und die Studiendaten erhoben habe. Für ihre Unterstützung und die wissenschaftlichen Diskussionen, die wir über das Thema geführt haben, bin ich ihr sehr dankbar.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, der mich von Beginn der Dissertation an enorm unterstützt hat, mir mit großer Geduld beigebracht hat LateX und Python zu verwenden und mich immer wieder motiviert hat.

Zudem möchte ich mich herzlich bei meinem Freund Dr. Joseph O’Leary bedanken, der mich mit wissenschaftlichen Diskussionen und seinem Rat unterstützt hat.

Meiner Schwester Aimée Wildner danke ich herzlich für die Erstellung der wunderschönen Illustration des fetalen Herzkreislaufsystems.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich danken für ihre Ermutigungen und ihre bedingungslose Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.