

Integration der Dopplersonografie in das geburtshilfliche Management

Integrating Doppler Ultrasound into Obstetrics Management



Sevgi Tercanli



Karl Oliver Kagan



Barbara Pertl

Korrespondenzadresse

Prof. Sevgi Tercanli
Praxis, Universitätsspital Basel, Freie Straße 38, 4001 Basel,
Schweiz/Schweiz

Bibliografie

Ultraschall in Med 2023; 44: 10–13
DOI 10.1055/a-1985-4230
ISSN 0172-4614
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Die Dopplersonografie wird in der Geburtshilfe nunmehr seit mehr als 30 Jahren eingesetzt [1, 2]. Die Überwachung der fetomaternalen Perfusion zielt hierbei auf eine Reduktion der fetalen und perinatalen Morbidität und Mortalität, d. h. eine Verringerung der fetalen Azidose, der Asphyxie und des intrauterinen Fruchttods [3]. Im Vergleich zu vielen anderen sonografischen Verfahren wurde die Evidenz der geburtshilflichen Dopplersonografie in randomisierten Studien evaluiert und mit fundierten Indikationslisten hinterlegt [4]. Die Metaanalysen in der Cochrane-Datenbank zeigten bereits in den frühen Studien im Risikokollektiv einen signifikanten Benefit mit Reduktion der perinatalen Mortalität, der Sectiozäsuren, der antenatalen Hospitalisationen von Schwangeren und auch eine Verringerung der Rate an Geburtseinleitungen [4, 5]. Diese Effekte waren in Risikoschwangerschaften, wie bei mütterlichen Erkrankungen (z. B. mütterliche Hypertonie, Nephropathie, Diabetes mellitus, Z. n. Präeklampsie etc.), und fetalen Risikofaktoren wie intrauteriner Wachstumsstörung, Mehrlingsschwangerschaften etc. feststellbar und haben die geburtshilflichen Entscheidungen maßgeblich geprägt. In den folgenden Jahren stellten sich Fragen – nicht nur nach der diagnostischen Wertigkeit der Dopplersonografie im geburtshilflichen Management, sondern auch nach einem differenzierteren Vorgehen im Hinblick auf den Zeitpunkt der Entbindung für Termingeburten und Frühgeburten. In den 2 randomisierten Truffle-Studien zeigte sich, dass mithilfe der Dopplersonografie a) bei Feten mit „early onset growth restriction“ die perinatale Mortalität und Morbidität reduziert werden kann, b) das neurologische Outcome auf Basis des Bayley-Assessments mit 2 Jahren signifikant verbessert wird und

c) dass der Blutflussmessung im Ductus venosus eine zentrale Bedeutung zukommt [6, 7].

Wenn die Entbindungsindikation bei einem Fetus mit schwerer frühzeitiger Wachstumsretardierung auf dem Durchschreiten der Nulllinie der A-Welle des Ductus venosus basiert – anstelle einer Veränderung im Oxford-CTG, so kann mit einem besseren neurologischen Outcome nach 2 Jahren gerechnet werden [7].

Aktuelle Studien gehen der Frage nach, welchen Stellenwert die cerebroploental – Ratio (CPR) in der Geburtsplanung im 3. Trimenon und am Termin hat [8]. Zu niedrige CPR-Werte vor der Entbindung sind bei wachstumsretardierten Feten mit einer höheren Rate an drohenden intrauterinen Asphyxien, einem niedrigen Nabelschnur-pH sowie einer höheren Verlegungsrate auf die Neonatologie vergesellschaftet [9, 10].

In dieser Ausgabe mit 3 Studien zur geburtshilflichen Dopplersonografie zeigt die Studie von Ortiz et al., dass eine niedrige CPR signifikant häufiger mit einer operativen Entbindung einhergeht – sowohl bei wachstumsretardierten als auch bei zeitgerecht entwickelten Feten. Jedoch war die Detektionsrate zur Erkennung von Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko begrenzt, sodass die Autoren randomisierte Studien mit einer Kombination der CPR mit maternalen, antenatalen und intrapartalen Parametern vorschlugen, um die prognostische Wertigkeit zu erhöhen. Mylrea-Foley et al. stellen in ihrer prospektiven Multicenter-Studie mit longitudinalen Messungen der UCR (ratio of umbilical and cerebral artery pulsatility index) bei Feten mit später Wachstumsretardierung fest, dass eine Wiederholung der Messungen die prä-

diktive Wertigkeit nicht steigert, sodass unnötige Verlaufskontrollen nicht erforderlich sind.

Die Bedeutung der Dopplersonografie wird ebenfalls bei intrauterinen, operativen Eingriffen deutlich [11]. Vonzun et al. zeigen in ihrem Kollektiv, dass das „M-Zeichen“ in der Arteria cerebri media ein Hinweis auf eine fetale Vasokonstriktion vor und nach intrauteriner Operation einer fetalen Spina bifida sein kann und bei der Überwachung dieser Feten berücksichtigt werden sollte.

In Niedrig-Risikokollektiven konnte in den frühen Studien zunächst kein Vorteil der fetomaternalen Dopplersonografie für das Screening auf Präeklampsie und Wachstumsrestriktion gezeigt werden [12]. Erst seit mit der Verfügbarkeit einer Aspirinprophylaxe vor der 16. SSW in einer definierten Risikogruppe die Möglichkeit besteht, die Rate an Präeklampsien vor der 37.+0 SSW signifikant zu reduzieren, wird jetzt – gut 2 Jahrzehnte später – die Frage des Screenings wieder neu diskutiert.

Die Präeklampsie (PE) ist eine Systemerkrankung der Schwangerschaft, die eine der Hauptursachen für mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität darstellt.

Entsprechend dem Manifestationszeitpunkt werden frühe und späte Formen unterschieden. Insbesondere die frühe PE, vor der $\leq 34.+0$ SSW (early-onset preeclampsia), aber auch die spätere PE, zwischen der 34. und 37. SSW (late preterm preeclampsia), können mit schweren Verläufen und Frühgeburtlichkeit einhergehen. Sie sind, über die unmittelbaren peripartalen Komplikationen hinaus, auch mit einer erheblichen Langzeitmorbidität für Mutter und Kind assoziiert [13].

Verschiedene Screeningmodelle wurden entwickelt; die anerkannteste und weitverbreitetste Methode ist das PE-Screening der Fetal Medicine Foundation (FMF, London, UK; [14]), das im ersten Trimenon (SSW 11 + 0–13 + 6) das Risiko der Frau berechnet, im Verlauf ihrer Schwangerschaft an einer PE zu erkranken. Dieser Screeningtest wurde auch prospektiv in verschiedenen Populationen validiert [15]. Dabei wird das *A-priori*-Risiko aus den mütterlichen Charakteristika und den Anamnesedaten mit biochemischen (mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Doppler der Arteriae uterinae (UtA-PI)) und biochemischen Parametern (Placental Growth Factor, PLGF) kombiniert. Neben der hohen Detektionsrate weist das Screeningverfahren auch einen hohen negativen Vorhersagewert für die frühe PE und für die Entwicklung der fetalen Wachstumsrestriktion [16] auf.

Durch die Kombination des Screenings mit einer Aspirinprophylaxe, die vor der 16. SSW begonnen wird, kann das Risiko für eine PE vor der 37. SSW um 62% gesenkt werden [17].

Die Testperformance des PE-Screening-Tests ist am höchsten, wenn alle Biomarker in die Risikoberechnung einbezogen werden. Dabei ist die Messung des UtA-PIs eines der Hauptelemente im PE-Screening-Algorithmus. Von allen PE-Biomarkern ist der UtA-PI der Marker, der am meisten anwenderabhängig ist. Regelmäßige Qualitätskontrollen sind daher von essenzieller Bedeutung. Dies konnte auch in einer großen retrospektiven Kohortenstudie mit 21 010 Schwangeren gezeigt werden: 97% der im PE-Screening ausgebildeten Ultraschall-Experten erzielten UtA-PI-Werte innerhalb akzeptabler Werte zwischen 0,90 und 1,10 MoMs [18].

Neben den direkten positiven Auswirkungen des PE-Präventionsmodells auf den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaft, bietet das PE-Screening zusätzlich das Potenzial, die Lang-

zeitfolgen der PE zu verringern. So sind die langfristigen Folgen einer Präeklampsie auf das weitere Leben und die Gesundheit der Schwangeren und des Kindes klar beschrieben und bekannt [13]. Diese Komplikationen könnten durch eine Prävention der Präeklampsie vermieden werden. Dies wäre generationenübergreifend förderlich und darüber hinaus von beträchtlichem gesundheitsökonomischem Interesse.

Zusammenfassend hat die Dopplersonografie einen fixen Stellenwert erlangt – nicht nur in der Betreuung von Risiko-Schwangerschaften, sondern auch im Screening auf Schwangerschaftskomplikationen. Die Liste an Indikationen könnte noch weiter fortgesetzt werden, wie z. B. bei der Detektion von bestimmten fetalen Fehlbildungen.

Im klinischen Alltag prägt die Dopplersonografie bei Schwangerschaften, bei denen ein erhöhtes Risiko festgestellt wurde, das Vorgehen und ist das wichtigste Instrument in der Entscheidungsfindung. Dies gilt sowohl für die klassischen geburtshilflichen Fragen wie „ambulante Betreuung vs. Hospitalisation“ und die Bestimmung des richtigen Entbindungszeitpunkts, mit dem Ziel, die perinatale Mortalität und Morbidität zu senken, wie auch für das Ziel, das neurologische Outcome der Kinder zu verbessern. Aber auch für die Betreuung von Schwangerschaften mit einem unauffälligen Risikoprofil ist die Dopplersonografie essenziell.

Die fetomaternalen Dopplersonografie ist somit in der Geburtshilfe nicht nur ein diagnostisches Instrument, sondern beeinflusst entscheidend unser therapeutisches Vorgehen. Hinzu kommt die Perspektive, die mütterlichen Erkrankungsraten an einer Präeklampsie erheblich reduzieren zu können. Die Inzidenz einer Präeklampsie variiert weltweit zwischen 2% und 8% [19]. Es wird vermutet, dass über 90% der mütterlichen Todesfälle durch eine Präeklampsie/Eklampsie in Europa vermeidbar wären [20]. Damit würde ein wesentliches Ziel einer Screening-Untersuchung im Allgemeinen erreicht, nämlich dass sich durch die Untersuchung ein therapeutischer Nutzen erzielen lässt.

Integrating Doppler Ultrasound into Obstetrics Management

Doppler ultrasound has now been used in obstetrics for more than 30 years [1, 2]. Monitoring of feto-maternal perfusion aims to reduce fetal and perinatal morbidity and mortality, i. e., reduce fetal acidosis, asphyxia and intrauterine fetal death [3]. Compared with many other sonographic procedures, the evidence for obstetric Doppler sonography has been evaluated in randomized trials and backed by well-founded lists of indications [4]. The meta-analyses in the Cochrane Database already showed a significant benefit in the early studies in the group at risk with a reduction in perinatal mortality, caesarean sections, antenatal hospitalizations of pregnant women as well as a reduction in the rate of labor induction [4, 5]. These effects were detectable in high-risk pregnancies such as maternal diseases (e. g., maternal hypertension, nephropathy, diabetes mellitus, status post preeclampsia, etc.) and fetal risk factors such as intrauterine growth disorders, multiple pregnancies, etc., and have had a significant impact on obstetric decisions. In the following years, questions arose not only about the diagnostic value of Doppler ultrasound in obstetric management,

but also about a more differentiated approach to the timing of delivery in term and preterm births. In the 2 randomized TRUFFLE trials, Doppler ultrasound was shown to a) reduce perinatal mortality and morbidity in fetuses with early onset growth restriction, b) significantly improve neurological outcome based on the Bayley assessment at 2 years, and c) play a central role in measuring blood flow in the ductus venosus [6, 7].

A better neurological outcome after 2 years can be expected if the indication for delivery in a fetus with severe early growth retardation is based on a reversed flow of the A wave of the ductus venosus instead of a change in the Oxford CTG [7].

Recent studies address the questions of the importance of cerebro-placental ratio (CPR) in birth planning in the third trimester and at term [8]. Excessively low CPR values before delivery are associated with a higher rate of impending intrauterine asphyxia, low umbilical cord pH, and a higher rate of transfer to neonatology in growth-retarded fetuses [9, 10].

In this issue with 3 obstetric Doppler sonography studies, the study by Ortiz et al. shows that low CPR is significantly more likely to be associated with surgical delivery in both growth-retarded and term fetuses. However, the detection rate of high-risk pregnancies was limited, so the authors propose randomized studies with a combination of CPR with maternal, antenatal and intrapartum parameters in order to increase the prognostic value. Mylrea-Foley et al. found in their prospective multicenter study with longitudinal measurements of the UCR (ratio of umbilical and cerebral artery pulsatility index) in fetuses with late growth retardation that repeating the measurements does not increase the predictive value, so that unnecessary follow-up controls are not necessary.

The importance of Doppler ultrasound is also evident during intrauterine surgical procedures [11]. Vonzun et al. demonstrate in their study cohort that the "M sign" in the middle cerebral artery may be an indication of fetal vasoconstriction before and after intrauterine surgery for fetal spina bifida and should be considered in monitoring these fetuses.

Early studies of low-risk cohorts initially failed to demonstrate an advantage of fetomaternal Doppler ultrasound for screening for preeclampsia and growth restriction [12]. It was only when it was shown that aspirin prophylaxis before 16 GW could reduce the risk of preeclampsia in high risk women that the question of screening was raised.

Preeclampsia is a systemic disease and a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

Early and late forms can be distinguished based on the time of manifestation. In particular, early PE before $\leq 34 + 0$ GW (early-onset preeclampsia) but also later PE between 34 and 37 GW (late preterm preeclampsia) may be associated with severe progression and preterm birth. Beyond the immediate peripartum complications, they are also associated with significant long-term morbidity for both mother and child [13].

Various screening models have been developed; the most accepted and widely used method is the Fetal Medicine Foundation (FMF, London, UK [14]) PE screening, which calculates a woman's risk of developing PE during her pregnancy in the first trimester (GW 11 + 0–13 + 6). This screening test has also been prospectively validated in different populations [15]. This combines

the *a priori* risk from maternal characteristics and medical history data with biophysical (mean arterial blood pressure (MAP) and Doppler of the uterine arteries (UtA-PI)) and biochemical parameters (placental growth factor, PLGF). In addition to the high detection rate, the screening algorithm also has a high negative predictive value for early PE as well as for the development of fetal growth restriction [16].

The combination of a screening test with aspirin prophylaxis started before 16 GW can reduce the risk of PE before 37 GW by 62% [17].

The test performance of the PE screening test is highest when all biomarkers are included in the risk calculation. In this context, the measurement of UtA-PI is one of the main elements in the PE screening algorithm. Of all the PE biomarkers, UtA-PI is the most user-dependent. Regular quality controls are therefore of essential importance. This could also be shown in a large retrospective cohort study with 21,010 pregnant women: 97% of the sonographers trained in PE screening achieved UtA-PI values within acceptable values between 0.90 and 1.10 MoMs [18].

In addition to the direct positive impact of the PE prevention model on the course and outcome of pregnancy, screening additionally offers the potential to reduce the extended consequences of PE. The long-term consequences of preeclampsia on the future life and health of the pregnant woman and the child have been clearly described and are well known [13]. These complications could be avoided by preventing preeclampsia. This would be generationally beneficial and also of considerable health economic interest.

In summary, Doppler sonography has been widely established not only in the management of high-risk pregnancies but also in screening for pregnancy complications. The list of indications could be extended, such as in the detection of certain fetal malformations.

In clinical practice, Doppler ultrasound defines the management of high risk pregnancies and is the most important tool in the decision making process. This applies to traditional obstetric issues such as outpatient care vs. hospitalization and determining the appropriate time of delivery with the goal of reducing perinatal mortality and morbidity in addition to improving the neurological outcome of infants. However, Doppler ultrasound is also essential for the management of pregnancies with an unremarkable risk profile.

Thus, fetomaternal Doppler ultrasound is not only a diagnostic tool in obstetrics, but also has a crucial impact on our therapeutic approach. In addition, there is the prospect of significantly reducing maternal morbidity rates from preeclampsia. Worldwide the incidence of preeclampsia varies from 2% to 8% [19]. It is suggested that over 90% of maternal deaths from preeclampsia/eclampsia in Europe would be preventable [20]. This would achieve an essential goal of a screening examination in general, namely the achievement of a therapeutic benefit as a result.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Nicholaides KH, Bilardo CM, Soothill PW et al. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ* 1988; 297: 1026–1027
- [2] Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S et al. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 742
- [3] Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2001; 18: 571–577
- [4] Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 172: 1379–1387
- [5] Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6 (6). doi:10.1002/14651858.CD007529.pub4
- [6] Lees C, Marlow N, Arabin B et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (4): 400–408
- [7] Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very pre-term fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172
- [8] Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW et al. Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG* 2021; 128 (2): 226–235
- [9] Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37 (2): 191–195
- [10] Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH et al. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52 (4): 430–441
- [11] Cruz-Martínez R, Gámez-Varela A, Cruz-Lemini M et al. Doppler changes in umbilical artery, middle cerebral artery, cerebroplacental ratio and ductus venosus during open fetal microneurosurgery for intrauterine open spina bifida repair. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58 (2): 238–244
- [12] Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2015 (4): CD001450
- [13] Brown MC, Best KE, Pearce MS et al. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (1): 1–19
- [14] Tan MY, Syngelaki A, Poon LC et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11e13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 186–195
- [15] Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and Prediction. *AJOG* 2022; 226: S1071–S1097.e2
- [16] Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. AWMF-Leitlinie 2019, Registernummer 015 – 018; S2k-Leitlinie.
- [17] Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *NEJM* 2017; 377 (7): 613–622
- [18] Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D et al. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in firsttrimester combined screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 245–250
- [19] August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. UpToDate 2021.
- [20] Knight M, Nair M, Tuffnell D et al. MBRACE-UK – Saving Lives, Improving Mother's Care 2016.