

Referenzkurve des mittleren Pulsatilitätsindex der Arteria uterina in Einlingsschwangerschaften

Reference Curve for the Mean Uterine Artery Pulsatility Index in Singleton Pregnancies

Autoren

Alexander Weichert¹, Andreas Hagen²,
Michael Tchirikov³, Ilka B. Fuchs², Wolfgang Henrich¹,
Michael Entezami²

Institute

- 1 Klinik für Geburtsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- 2 Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Berlin
- 3 Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Schlüsselwörter

Präeklampsie, Plazenta, Wachstumsverzögerung, Sonografie, Arteria uterina, Doppler-Sonografie

Key words

preeclampsia, placenta, growth retardation, ultrasound, uterine artery, Doppler

eingereicht 6.2.2017
revidiert 10.4.2017
akzeptiert 10.4.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-108764>
Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 516–523 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Alexander Weichert, MD
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Klinik für Geburtsmedizin
Chariteplatz 1, 10117 Berlin
alexander.weichert@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die Doppler-Sonografie der Arteria uterina (AU) wird zur Überwachung von Schwangerschaften eingesetzt, weil durch ihr Flussmuster auf eine gestörte Trophoblasten-invasion geschlossen werden kann. Erhöhte Widerstände in der AU werden mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie und/oder intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR) sowie perinatalem Tod assoziiert.

Mangels Standardisierung weichen die Normbereiche der unterschiedlichen Referenzkurven teils erheblich voneinander ab. Ursächlich hierfür sind Unterschiede im Flussmuster der AU in Abhängigkeit der Position des Pulsed-Doppler-Gates sowie mögliche Verzweigungen der AU. Aufgrund der Diskrepanzen der unterschiedlichen Referenzkurven und der praktischen Probleme der Leitlinienempfehlungen schien es uns sinnvoll, eigene Referenzkurven für die Doppler-Messung der AU an einem Einlingskollektiv unter standardisierten Bedingungen zu erstellen.

Material und Methoden Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie erfolgte in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) und dem Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Kurfürstendamm 199. Verfügbare Datensätze der Studienstandorte wurden identifiziert und Referenzkurven mittels LMS-Methode erstellt, bei welcher die Messwerte entsprechend dem Gestationsalter in einem kubischen Modell durch Box-Cox-Power-Transformation (L), den Median (M) und den Variationskoeffizienten (S) geglättet wurden.

Ergebnisse 103 720 Doppler-Untersuchungen der AU bei Einlingsschwangerschaften ab der 11. Schwangerschaftswoche (10 + 1 SSW) wurden analysiert. Der Median des mittleren Pulsatilitätsindex (Mean PI) zeigte im Verlauf des Schwangerschaftsalters einen kontinuierlichen Abfall auf ein Plateau, wobei dieser zwischen ca. 23 und 27 SSW bei etwa 0,84 lag, um im folgenden Verlauf weiter abzufallen.

Schlussfolgerung Durch Gestationsalter, Plazentalage, die Position des Pulse-Doppler-Gates und mögliche Aufzweigungen der AU ändert sich auch das Flussmuster. Der Median des mittleren Pulsatilitätsindex (Mean PI) zeigt einen kontinuierlichen Abfall. Im Vergleich zu alternativen Referenzkurven ergeben sich deutliche Unterschiede. Eine Systematik für Doppler-Studien und eine der Technik angepasste Referenzkurve ist zwingend erforderlich, um besser zwischen physiologischen und pathologischen Befunden differenzieren zu können.

ABSTRACT

Introduction Doppler sonography of the uterine artery (UA) is done to monitor pregnancies, because the detected flow patterns are useful to draw inferences about possible disorders of trophoblast invasion. Increased resistance in the UA is associated with an increased risk of preeclampsia and/or intra-

uterine growth restriction (IUGR) and perinatal mortality. In the absence of standardized figures, the normal ranges of the various available reference curves sometimes differ quite substantially from one another. The causes for this are differences in the flow patterns of the UA depending on the position of the pulsed Doppler gates as well as branching of the UA. Because of the discrepancies between the different reference curves and the practical problems this poses for guideline recommendations, we thought it would be useful to create our own reference curves for Doppler measurements of the UA obtained from a singleton cohort under standardized conditions.

Material and Methods This retrospective cohort study was carried out in the Department of Obstetrics of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, the Department for Obstetrics and Prenatal Medicine of the University Hospital Halle (Saale) and the Center for Prenatal Diagnostics and Human Genetics Kurfürstendamm 199. Available datasets from the three study locations were identified and reference curves were gener-

ated using the LMS method. Measured values were correlated with age of gestation, and a cubic model and Box-Cox power transformation (L), the median (M) and the coefficient of variation (S) were used to smooth the curves.

Results 103720 Doppler examinations of the UA carried out in singleton pregnancies from the 11th week of gestation (10 + 1 GW) were analyzed. The mean pulsatility index (Mean PI) showed a continuous decline over the course of pregnancy, dropping to a plateau of around 0.84 between the 23rd and 27th GW, after which it decreased again.

Conclusion Age of gestation, placental position, position of pulsed Doppler gates and branching of the UA can all change the flow pattern. The mean pulsatility index (Mean PI) showed a continuous decrease over time. There were significant differences between our data and alternative reference curves. A system of classifying Doppler studies and a reference curve adapted to the current technology are urgently required to differentiate better between physiological and pathological findings.

Einleitung

Die Doppler-Sonografie der Arteria uterina (AU) wurde bereits in den 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben und wird seit den 90er-Jahren großzügig zur Überwachung von Risikoschwangerschaften eingesetzt.

Erhöhte Widerstände in der AU sind das sonografische Korrelat für eine gestörte Differenzierung des Trophoblasten und folglich eine eingeschränkte Entwicklung des Gefäßbetts mit hohen Widerständen nach sich zieht [1]. Der Doppler der AU kann daher auch zum Screening eingesetzt werden, da erhöhte Widerstände mit oder ohne Notching auf einen reduzierten Blutfluss im maternalen Kompartiment der Plazenta hinweisen [2, 3].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass erhöhte Widerstände in der AU auch mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie und/oder intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR), vorzeitige Plazentalösung sowie perinatalem Tod assoziiert sind [4–7].

Die Anwendung der Methode ist dennoch bis heute nicht ausreichend standardisiert und die Normbereiche unterschiedlicher Referenzkurven weichen teils erheblich voneinander ab. Eine mögliche Erklärung sind beispielsweise Unterschiede bei der Datengewinnung, die zugrunde liegende Studienpopulation, aber auch divergierende Definitionen einer Präeklampsie.

Die Standardisierung der Messung des uterinen Arterien-Dopplers ist entscheidend aus 2 Gründen:

1. Der uterine Gefäßwiderstand sinkt im Verlauf der AU von proximal (zervixnah) nach distal (Überkreuzung der A. iliaca externa) ab.
2. Das Flussprofil ändert sich abhängig von möglichen Aufzweigungen der AU, weil deren Flussmuster und Gefäßwiderstand für den Blutfluss im Hauptast der AU nicht zwingend repräsentativ sind.

Es ist bekannt, dass zervixnah höhere Werte des Pulsatilitätsindex (PI) normal sind als bei distaler Messung [8].

In den aktuellen Leitlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) wird mit geringen Einschränkungen nur differenziert, ob die Untersuchung transvaginal oder transabdominal erfolgte [9]. Nach einer transvaginalen Messung sollen die Referenzkurven von Papageorghiou und Kollegen verwendet [10] und nach einer abdominalen Messung die von Gomez et al. gewählt werden [11].

Die Beurteilung desselben Gefäßes anhand zweier unterschiedlicher Referenzkurven erscheint aus praktischer Sicht kritikwürdig.

In unseren Arbeitsgruppen wird transabdominal der uterine Gefäßwiderstand im proximalen Abschnitt proximal der Überkreuzung am aufsteigenden Ast der AU gemessen. Findet sich vor der Überkreuzung der A. iliaca externa eine Aufzweigung der AU, wird der Ast mit der höheren systolischen Blutflussgeschwindigkeit berücksichtigt. Transvaginal wird der Widerstand in der AU parazervikal gemessen. Unabhängig vom transabdominalen oder transvaginalen Zugang sollte der Einfallswinkel des Ultraschalls zum Gefäß unter 60° sein und die systolische maximale Flussgeschwindigkeit mindestens 60 cm/s betragen.

Obgleich Perzentilenkurven im klinischen Alltag eine gute Möglichkeit darstellen, altersabhängige Messungen einem Normbereich gegenüberzustellen, stellen sie von der statistischen Methode eine Herausforderung dar. Ursache hierfür ist die statistische Varianz der Referenzkohorte, was dazu führt, dass die Verteilung irregulär erscheint. Dies muss durch eine Glättung der Kurve ausgeglichen werden.

Aufgrund der Diskrepanzen der unterschiedlichen Referenzkurven und der praktischen Probleme der Leitlinienempfehlungen schien es uns sinnvoll, eigene Referenzkurven für die Dopplermessung der AU an einem Einlingskollektiv unter standardisierten und praktikablen Bedingungen zu erstellen.

Material und Methoden

Studienpopulation

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie erfolgte in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) und dem Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Kurfürstendamm 199. In der Viewpoint Ultraschalluntersuchungsdatenbank (GE Healthcare, Solingen, Germany) wurden Ultraschalluntersuchungen von Einlingsschwangerschaften mit Doppler-Untersuchungen der AU zwischen Januar 2000 bis September 2016 (Charité), Januar 2011 bis September 2016 (Halle) sowie Januar 2008 und September 2016 (Zentrum für Pränataldiagnostik) identifiziert. Die in der vorliegenden retrospektiven Analyse untersuchten Daten wurden in der Routine ohne Interventionsansatz erhoben und anonymisiert verarbeitet. Die Patientinnen erklärten ihr Einverständnis zur Untersuchung schriftlich. Das Schwangerschaftsalter wurde anhand der letzten Regel oder einer frühen Ultraschalluntersuchung festgelegt. Um eine Überrepräsentation pathologischer Fälle, z. B. durch wiederholte Kontrollen, zu minimieren, wurden nur Fälle mit maximal 3 Untersuchungen im Schwangerschaftsverlauf eingeschlossen.

Die Untersuchungen erfolgten mit den Ultraschallsystemen Accuvix V20, A30 oder WS80A (Samsung Medison, Seoul, Republik Korea), Philips iU22 oder Epiq 7W (Koninklijke Philips Electronics N.V., Eindhoven, Niederlande), sowie Voluson E8 oder E10 (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Sämtliche Untersuchungen erfolgten von erfahrenen DEGUM-zertifizierten Ultraschallexperten.

Standardmäßig erfolgt die Widerstandsmessung nach Darstellung der AU an ihrem aufsteigenden Ast, proximal der Überkreuzung der A. iliaca externa transabdominal. Der Insonationswinkel zum Gefäß soll unter 60° und die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit mindestens 60 cm/s betragen (► **Abb. 1**).

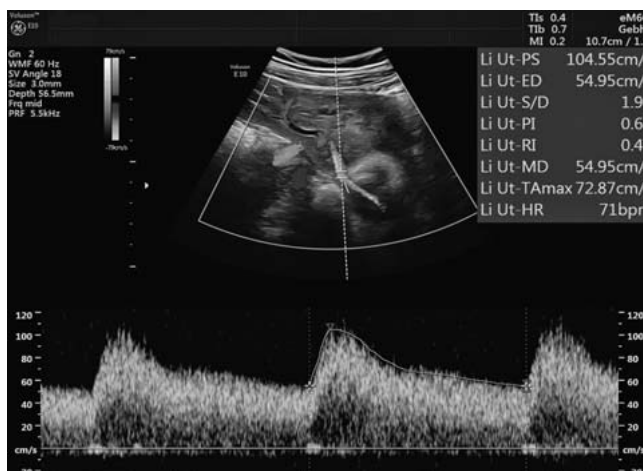
Falls sich die Arterie bereits zuvor aufzweigte, wurde der Messwert aus dem Uterinaast mit der höheren Flussgeschwindigkeit verwendet.

Das Pulsed-Doppler-Gate wurde dann proximal der Überkreuzung positioniert. Anschließend wurde die Signableitung aktiviert, bis 3 konsekutive Wellenformen gewonnen wurden. Der PI der linken und rechten Arterie wurde bestimmt und der Mittelwert aus beiden Werten (Mean PI) errechnet.

Statistische Analyse

Die schwangerschaftswochenspezifischen Perzentilenkurven wurden mit der Software LMS Chartmaker Pro (v2.54, The Institute of Child Health, London, Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland) erstellt. Zusammenfassend wurde zunächst die Lambda-Mu-Sigma-(LMS-)Methode nach Cole et al. [12] verwendet. Hierzu wurden 3 Hilfskurven erstellt, welche die Schiefe („skewness“, L für Lambda), den Median (M für μ) und den Variationskoeffizienten (S für Sigma) darstellen. Anschließend erfolgten Schritte für die Näherung und Glättung der Kurven.

Die Schiefe drückt die Power der Box-Cox-Transformation aus, welche die Datenverteilung durch Stabilisierung der Varianz ausgleicht. Mittels „penalized likelihood“- und „Akaike Information



► **Abb. 1** Korrekte Positionierung des Pulsed-Doppler-Gates auf der AU proximal der Überkreuzung der A. iliaca externa.

Criterion (AIC)“-Methoden wurden die 3 Kurven mittels nonlinearer Regression mit kubischen Splines angepasst. Das Ausmaß der Kurvenglättung wurde in gleichwertigen Freiheitsgraden (equivalent degrees of freedom, edf) für jede L-, M-, und S-Kurve bestimmt.

In Kenntnis dieser Parameter und der Annahme, dass eine Normalverteilung der Werte vorliegt, kann jede gewünschte Perzentile errechnet werden.

Die Wertigkeit des Modells wurde mittels Q-Tests überprüft und falls erforderlich durch Anpassung der edf von L, M und S optimiert [13]. Die Perzentilen für P5, P50 und P95 wurden errechnet und mittels geglätteter Kurven grafisch dargestellt.

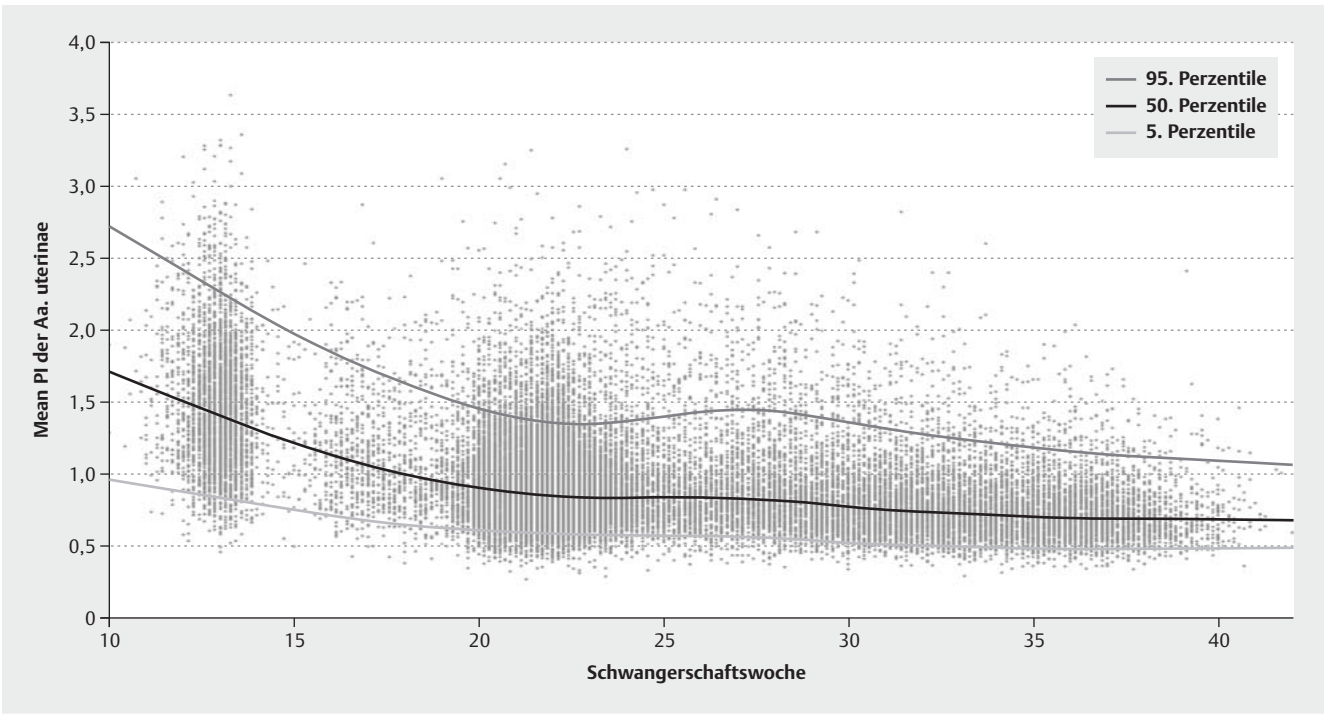
Ferner erfolgte eine Varianzanalyse der Messungen des Mean PI der Schwangerschaftswochen 22–24.

Statistische Analysen erfolgten mit GraphPad Prism, Version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und JMP 12 für Macintosh (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, www.jmp.com).

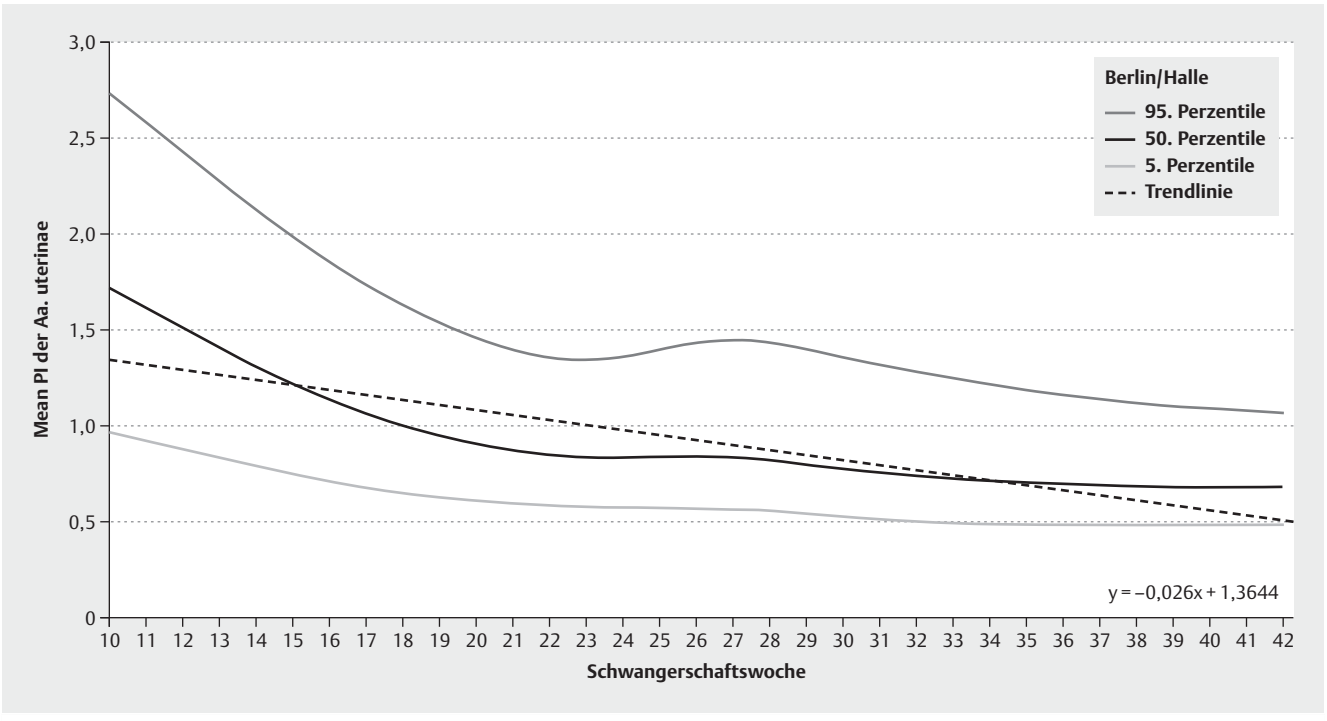
Ergebnisse

Datenauswertung

Im untersuchten Zeitraum (Januar 2000 bis September 2016 [Charité], Januar 2011 bis September 2016 [Halle] sowie Januar 2008 und September 2016 [Zentrum für Pränataldiagnostik]) wurden insgesamt 104 208 Doppler-Untersuchungen der AU bei Einlingsschwangerschaften ab der 11. Schwangerschaftswoche identifiziert (Charité: 20 393; Halle: 32 71; Zentrum für Pränataldiagnostik: 80 544). Bei 103 720 Messungen lagen Messwerte für die linke und rechte AU vor (99,53%). Hiervon wurden 17 249 Messungen zur Zeit des Ersttrimesterscreenings erhoben (11 + 0 bis 13 + 6 SSW) und 54 143 Messungen zwischen 22 und 24 SSW (► **Abb. 2**).



► **Abb. 2** Dotplot der Messungen des Mean PI in Abhängigkeit des Gestationsalters.



► **Abb. 3** Darstellung der 5., 50. und 95. Perzentile des mittleren Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae (Mean PI, Mittel aus rechter und linker A. uterina) sowie Formel der Trendgerade, was einem wöchentlichen Abfall des mittleren PI von ca. 0,026 entspricht.

Statistische Analyse

Die erhobenen Werte wurden mittels LMS-Methode analysiert, wobei eine Kurvenglättung für jede L-, M-, und S-Kurve erfolgte und die 5., 50. und 95. Perzentile ermittelt wurde.

► **Abb. 3** zeigt die grafische Darstellung der 5., 50. und 95. Perzentilen in Relation zum Schwangerschaftsalter der Untersuchung. Der Median zeigt einen Abfall bis zur ca. 22. SSW, dem eine Plateauphase bis zur ca. 27. SSW folgt. Im Schwangerschaftsverlauf zeigt der Median einen negativen Trend, was einem wöchentlichen Abfall des mittleren PI von ca. 0,026 entspricht.

Interessanterweise verschiebt sich die 95. Perzentile in diesem Zeitraum von einem mittleren PI von 1,35 in der 22. Schwangerschaftswoche auf etwa 1,44 in der Woche 27. Dieser Effekt ließ sich auch bei Betrachtung der Datensätze getrennt nach Studienstandorten nachweisen (nicht abgebildet). In ► **Tab. 1** sind die Ergebnisse nach Schwangerschaftswochen übersichtlich zusammengestellt.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der mittlere Pulsatilitätsindex der AU von rund 104 000 Doppler-Untersuchungen von Einlingschwangerschaften analysiert. Die Untersuchung der AU mittels Doppler wird seit über 30 Jahren in der Geburtsmedizin eingesetzt.

Die Assoziation zwischen erhöhten Widerständen in der AU und dem Risiko für diverse Schwangerschaftskomplikationen (IUGR, vorzeitige Plazentalösung, perinatalen Tod) ist bekannt.

Dugoff und Kollegen konnten eine Verbindung von erhöhten Doppler-Werten und der Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsverzögerung bereits im 1. Trimester belegen. So hatten Schwangere mit einem mittleren Resistance Index (mean RI) über der 75. Perzentile ein ca. 5,5× höheres Risiko für eine IUGR (95%-KI 1,6–18,7) [14].

Die Wertigkeit des Dopplers der AU für die Vorhersage einer Präeklampsie wurde in einer Übersichtsarbeit von Cnossen und Kollegen [15] untersucht, die 74 Studien mit fast 80 000 Schwangeren auswerten. Sie postulierten, dass die Prädiktion einer Präeklampsie mittels Uterina-Doppler besser im 2. als im 1. Trimenon gelingt. Bei Schwangeren mit einem niedrigen Risiko für eine Präeklampsie gelang die Prädiktion für das Gesamtrisiko am besten bei einem erhöhten Uterina-PI mit Notching (Sensitivität 23%, Spezifität 99%, positiver Wahrscheinlichkeitsquotient [+LR] 7,5, negativer Wahrscheinlichkeitsquotient [-LR] 0,59). Die Risikoabschätzung für eine schwere Präeklampsie gelang am besten durch einen erhöhten PI (Sensitivität 78%, Spezifität 95%, positiver Wahrscheinlichkeitsquotient [+LR] 15,6, negativer Wahrscheinlichkeitsquotient [-LR] 0,23) oder bilateralem Notching (Sensitivität 65%, Spezifität 95%, positiver Wahrscheinlichkeitsquotient [+LR] 13,4, negativer Wahrscheinlichkeitsquotient [-LR] 0,37).

Im Hochrisikokollektiv ließ sich das Gesamtrisiko bei erhöhtem PI mit Notching abschätzen (Sensitivität 19%, Spezifität 99%, positiver Wahrscheinlichkeitsquotient [+LR] 21, negativer Wahrscheinlichkeitsquotient [-LR] 0,82). Das Risiko für eine schwere Präeklampsie zeigte sich in dieser Gruppe durch einen erhöhten

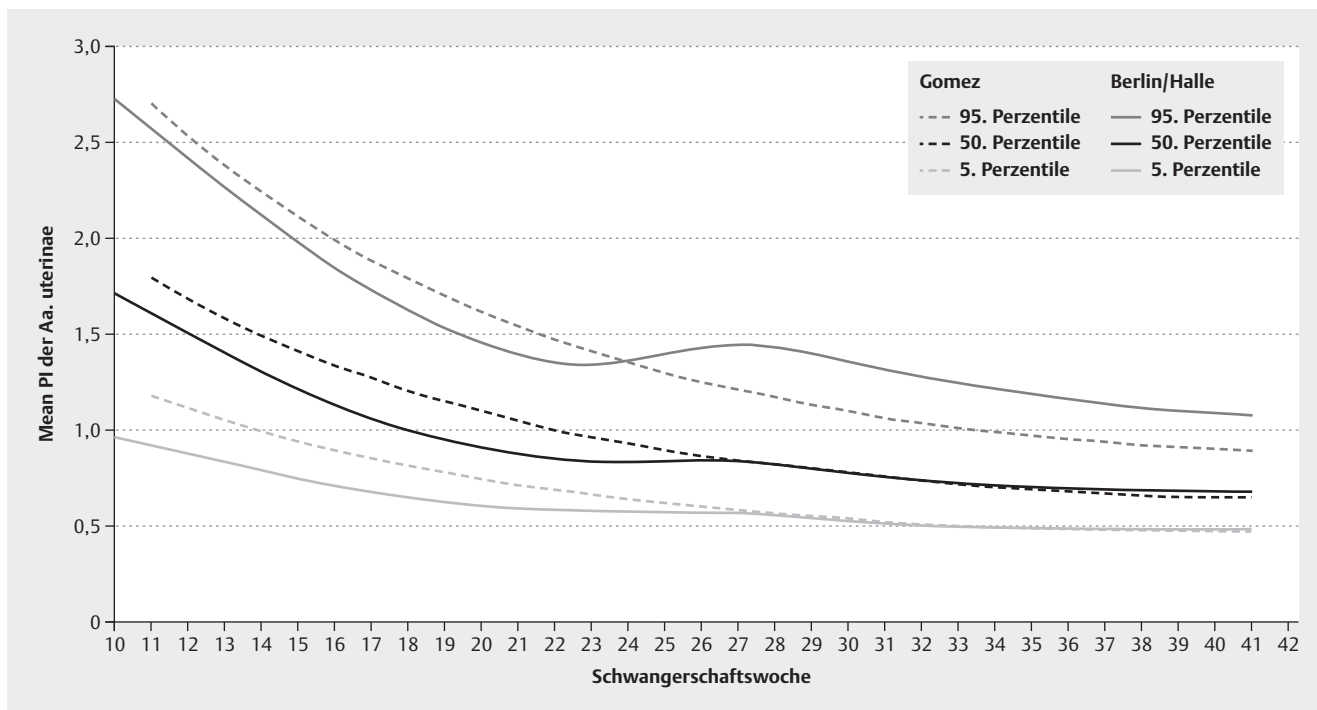
► **Tab. 1** Übersichtliche Darstellung der 5., 50. und 95. Perzentile nach Schwangerschaftswochen.

| SSW | 5. Perzentile | 50. Perzentile | 95. Perzentile |
|-----|---------------|----------------|----------------|
| 10 | 0,96 | 1,71 | 2,72 |
| 11 | 0,92 | 1,60 | 2,57 |
| 12 | 0,88 | 1,50 | 2,41 |
| 13 | 0,83 | 1,40 | 2,26 |
| 14 | 0,79 | 1,30 | 2,11 |
| 15 | 0,74 | 1,21 | 1,97 |
| 16 | 0,71 | 1,13 | 1,84 |
| 17 | 0,67 | 1,06 | 1,72 |
| 18 | 0,64 | 0,99 | 1,62 |
| 19 | 0,62 | 0,94 | 1,53 |
| 20 | 0,60 | 0,90 | 1,45 |
| 21 | 0,59 | 0,87 | 1,39 |
| 22 | 0,58 | 0,85 | 1,35 |
| 23 | 0,57 | 0,83 | 1,34 |
| 24 | 0,57 | 0,83 | 1,36 |
| 25 | 0,57 | 0,84 | 1,40 |
| 26 | 0,57 | 0,84 | 1,43 |
| 27 | 0,56 | 0,83 | 1,44 |
| 28 | 0,55 | 0,82 | 1,43 |
| 29 | 0,54 | 0,79 | 1,40 |
| 30 | 0,52 | 0,77 | 1,35 |
| 31 | 0,51 | 0,75 | 1,31 |
| 32 | 0,50 | 0,74 | 1,28 |
| 33 | 0,49 | 0,72 | 1,25 |
| 34 | 0,49 | 0,71 | 1,21 |
| 35 | 0,48 | 0,70 | 1,18 |
| 36 | 0,48 | 0,69 | 1,16 |
| 37 | 0,48 | 0,69 | 1,14 |
| 38 | 0,48 | 0,68 | 1,12 |
| 39 | 0,48 | 0,68 | 1,10 |
| 40 | 0,48 | 0,68 | 1,09 |
| 41 | 0,48 | 0,68 | 1,08 |
| 42 | 0,49 | 0,68 | 1,06 |

Resistance Index (RI) (Sensitivität 80%, Spezifität 78%, positiver Wahrscheinlichkeitsquotient [+LR] 3,7, negativer Wahrscheinlichkeitsquotient [-LR] 0,26).

Unabhängig von der Trophoblastinvasion gibt es noch weitere Einflussfaktoren auf den uterinen Blutfluss. Dazu gehören beispielsweise körperliche Aktivität [16], Regionalnarkosen [17], aber auch die Lokalisation der Plazenta [18].

Die Lokalisation der Plazenta selbst scheint jedoch auch ein Kofaktor bei der Entwicklung der intrauterinen Wachstumsverzögerung zu sein. Kalanithi et al. beschrieben, dass bei Schwangeren mit IUGR fast 4× häufiger Seitenwandplazenten vorlagen (OR, 3,8; 95%-KI, 1,3–11,2) [19].



► **Abb. 4** Vergleich der 5., 50. und 95. Perzentile der Referenzkurve von Gomez et al. mit der Referenzkurve unserer Daten im Schwangerschaftsverlauf. Unsere Daten liegen bis zur 24. SSW unter denen der Gomez-Kurve, obwohl diese distal der Überkreuzung abgeleitet wurden und daher niedrigere Werte zeigen sollten. Die 95. Perzentile unserer Daten liegt ab ca. der 24. SSW oberhalb der 95. Perzentile der Gomez-Kurve, was für eine breitere Streuung spricht.

Gerade aus diesem Grund ist es daher zwingend erforderlich, stets beide AU zu untersuchen und den Mittelwert zur Beurteilung zu bilden.

Auch der Messpunkt, an welchem der Puls-Doppler angelegt wird, beeinflusst das Ergebnis. Zervixnah, also proximal sind höhere Werte zu beobachten als distal [8].

Für die Messung während des Ersttrimesterscreenings hat Nicolaides den Standard gesetzt, dass parazervikal am Hauptast der A. uterina gemessen werden sollte [10].

In den internationalen Leitlinien der ISUOG empfehlen die Autoren die Messung des PI der AU ab dem zweiten Drittel der Schwangerschaft proximal der Überkreuzung mit der A. iliaca externa [9]. Nach vaginaler Messung soll die Referenzkurve von Papageorghiou [10] und nach abdominaler Messung von Gomez [11] verwendet werden.

Schon das Vorgehen mit Beurteilung des uterinen Gefäßwiderstands anhand zweier unterschiedlicher Referenzkurven erscheint aus praktischer Sicht ungünstig. Dies wird dadurch noch komplizierter, dass entsprechend der Leitlinie im 1. Trimenon – unabhängig ob transvaginal oder abdominal – die AU proximal, also im Bereich der Papageorghiou-Referenzen gemessen werden soll, aber trotzdem mittels Gomez-Kurve beurteilt werden soll.

Noch komplizierter wird es zudem, falls sich die AU kreuzungsnah aufzweigt. Konsequenterweise müsste man im Falle einer Aufzweigung vor der Überkreuzung mit der A. iliaca externa, also knapp distal der Überkreuzung und vor der Aufzweigung, messen

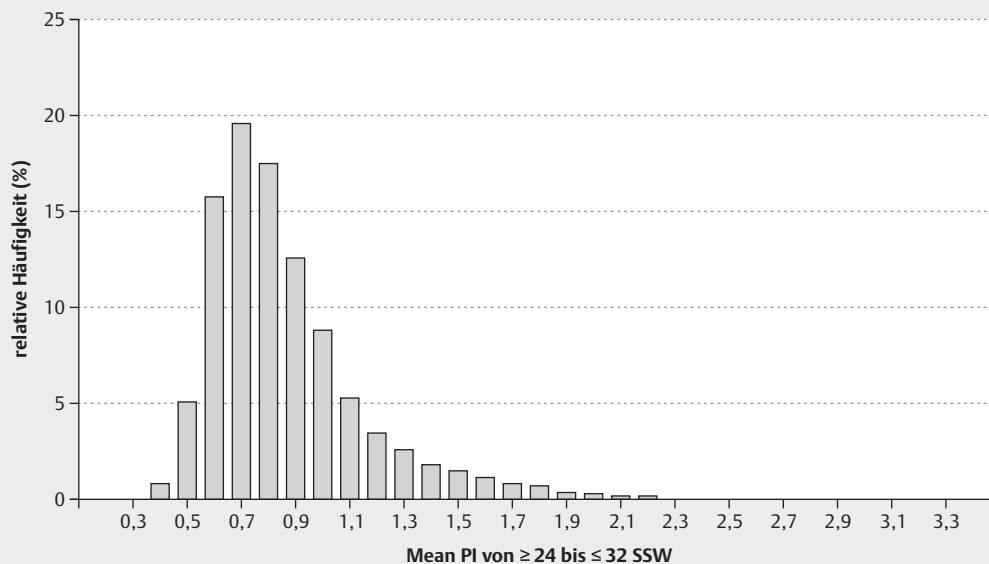
und die Referenzkurven von Gomez verwenden, da diese angeblich distal der Überkreuzung erstellt wurden [11].

Wenn sich hingegen die AU proximal der Überkreuzung der A. iliaca externa aufzweigt, soll der Widerstand in der AU proximal dieser Gefäßaufzweigung zervixnah gemessen werden und dann zur Beurteilung die Normkurve von Papageorghiou genutzt werden, da bei der Datenerhebung der uterine Gefäßwiderstand zervixnah am Hauptast der AU vaginal gemessen wurde [10].

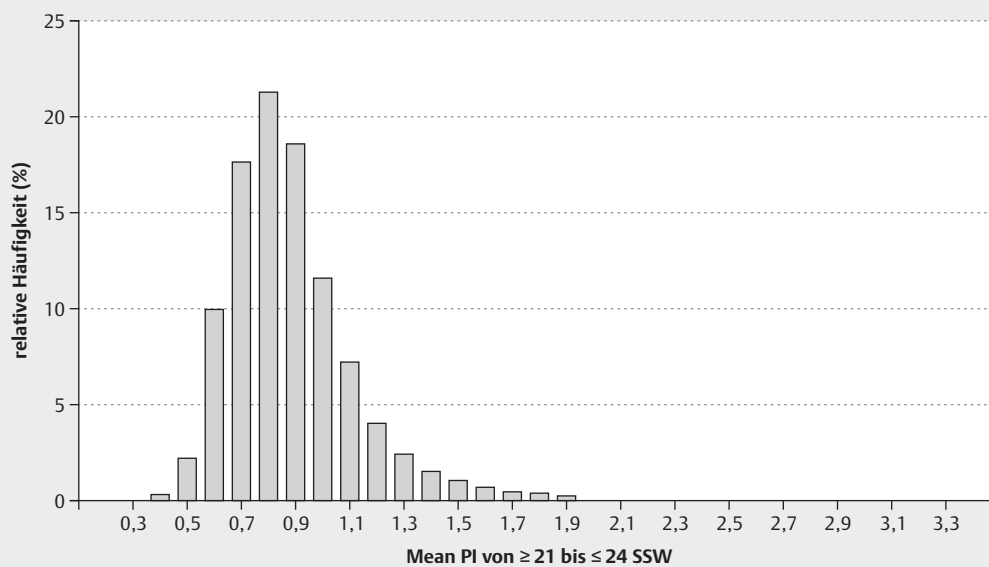
In Kenntnis des PI-Abfalls nach distal würde man erwarten, dass der Median der Gomez-Kurve (Messpunkt distal der Überkreuzung) geringer ist als in der Kurve von Papageorghiou. Dies ist jedoch nicht der Fall, da die Werte nahezu identisch sind (22. SSW; Gomez, Median: 1,00; 95. Perzentile: 1,47; Papageorghiou, Median: 1,04; 95. Perzentile: 1,63). Dies lässt Zweifel an der Angabe aufkommen, dass die Gomez-Kurven wirklich durch Messung des uterinen Widerstands distal der Überkreuzung mit der A. iliaca externa erstellt wurden.

Unter Berücksichtigung unserer Daten zeigt sich, dass der Median bis in das 3. Trimenon unter der Kurve von Gomez liegt, obwohl die Ableitung proximal erfolgte (► **Abb. 4**).

Ferner zeigte sich, dass bei der Auswertung unseres Kollektivs eine Abflachung des Medianverlaufs und eine Verbreiterung des 5. bis 95. Perzentilenbereichs zwischen 23. und 27. SSW vorlag. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Verbreiterung durch eine Überrepräsentation der Doppler-Kontrollen nach erhöhten Widerstandsmessungen zum Zeitpunkt der Feindiagnostik bedingt sein könnte. Diesem Effekt konnten wir jedoch entgegenwirken, in-



► **Abb. 5** Verteilung der mittleren Pulsatilitätsindizes (Mean PI) zwischen 24 und 32 SSW. 75% der Messungen liegen unter einem PI 0,98.



► **Abb. 6** Verteilung der mittleren Pulsatilitätsindizes (Mean PI) zwischen 22 und 24 SSW. Im Vergleich zu der Kurve von Papageorghiou (Median: 1,04; 95. Perzentile: 1,63) zeigen unsere Werte erwartungsgemäß eine Verschiebung zu niedrigeren mittleren Pulsatilitätsindizes zwischen der 22. und 24. SSW (Median 0,84; 95. Perzentile 1,34).

dem wir nur Schwangere in die Studie einschlossen, die maximal 3 Untersuchungen im Schwangerschaftsverlauf hatten. Ferner spricht dagegen, dass dieser Effekt auch bei getrennter Untersuchung der 3 Studienstandorte nachweisbar war. Am wahrscheinlichsten ist, dass der Anstieg streuungsbedingt ist, weil ca. 75% der Werte einen PI unter 1 haben (Median 0,795; 75. Perzentile 0,98; ► **Abb. 5**).

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Daten von Papageorghiou, zeigt sich erwartungsgemäß eine Verschiebung zu niedrigeren mittleren Pulsatilitätsindizes zwischen der 22. und 24. SSW (Median 0,84; 95. Perzentile 1,34; ► **Abb. 6**).

In unseren Arbeitsgruppen wird sowohl transabdominal als auch transvaginal der uterine Gefäßwiderstand zwischen dem parazervikalen Anteil und proximal der Überkreuzung mit der AU

gemessen. Wenn sich die AU bereits in diesem Abschnitt aufgeteilt hat, was seltener zu erwarten ist als bei Messung des Gefäßwiderstands distal der Überkreuzung, wurde der Messwert aus dem Uterinaast mit der höheren Flussgeschwindigkeit verwendet.

Unserer Kenntnis nach handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine der größten Auswertungen zur Erstellung von Referenzkurven des mittleren Pulsatilitätsindex der AU. Zu den Stärken gehören neben der Fallzahl von fast 104 000 Doppler-Untersuchungen auch die qualitativ hochwertigen Messergebnisse, da nur Untersuchungen von erfahrenen und zertifizierten Ultraschallexperten eingeschlossen wurden.

Dies ist gerade deshalb von Bedeutung, da die Erfahrung des Untersuchers die Validität der Untersuchung und damit den Schwangerschaftsausgang beeinflusst. Eine Studie von Gardosi und Kollegen konnte zeigen, dass nach Einführung eines Trainings- und Akkreditierungsprogramms zur Identifikation von Schwangerschaften mit einer intrauterinen Wachstumsverzögerung die Anzahl von stillen Geburten signifikant fiel [20].

Unabhängig davon hat unserer Studie auch Einschränkungen. Hierzu gehört zunächst, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und daher Kovariablen nur eingeschränkt berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus kann trotz der hohen Fallzahl ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da die Fälle aus einem örtlich begrenzten Kollektiv stammen und es sich bei den Studienzentren um Zuweisereinrichtungen handelt, die auf die Diagnostik und Behandlung komplexer Schwangerschaften spezialisiert sind. Dieser Effekt konnte jedoch reduziert werden, dass beispielsweise Mehrlinge sowie Schwangerschaften mit mehr als 3 Ultraschalluntersuchungen ausgeschlossen wurden, da hier ein überdurchschnittlicher pathologiebedingter Kontrollbedarf angenommen werden musste.

Schlussfolgerung

Der Median des mittleren Pulsatilitätsindex (Mean PI) unserer Referenzkurve zeigt einen kontinuierlichen Abfall im Schwangerschaftsverlauf. Im Vergleich zu alternativen Referenzkurven zeigen sich deutliche Unterschiede, die am ehesten auf die Methode der Signalableitung zurückzuführen sind. Aus diesem Grund ist eine Systematik für Doppler-Studien und eine der Technik angepasste Kurve zwingend erforderlich, um besser zwischen physiologischen und pathologischen Befunden differenzieren zu können. Unsere Daten bestätigen die Notwendigkeit prospektiver Studien, um weitere Einblicke zu gewinnen und eine bessere Risikoabschätzung betroffener Schwangerschaften zu ermöglichen.

Danksagung

Wir danken den Mitarbeitern der Studienzentren für die Überlassung der Daten.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5: 47–65
- [2] Lin S, Shimizu I, Suehara N et al. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760–765
- [3] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049–1059
- [4] Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 383–396
- [5] Poon LC, Volpe N, Muto B et al. Second-trimester uterine artery Doppler in the prediction of stillbirths. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 28–35
- [6] Matijevic R, Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 78–82
- [7] Harrington K, Cooper D, Lees C et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182–188
- [8] Entezami M, Hagen A, Albig M. Uteriner Doppler – der Messpunkt entscheidet! *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009; 213: PO_G_01_07
- [9] Bhide A, Acharya G, Bilardo CM et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239
- [10] Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–449
- [11] Gómez O, Figueras F, Fernández S et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132
- [12] Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 45–60
- [13] Pan H, Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med* 2004; 23: 1749–1765
- [14] Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1208–1212
- [15] Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711
- [16] Jeffreys RM, Stepanchak W, Lopez B et al. Uterine blood flow during supine rest and exercise after 28 weeks of gestation. *BJOG* 2006; 113: 1239–1247
- [17] Guedes-Martins L, Graça H, Saraiva JP et al. The effects of spinal anaesthesia for elective caesarean section on uterine and umbilical arterial pulsatility indexes in normotensive and chronic hypertensive pregnant women: a prospective, longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 1–10
- [18] Kofinas AD, Penry M, Greiss FC jr. et al. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1504–1508
- [19] Kalanithi LE, Illuzzi JL, Nossov VB et al. Intrauterine growth restriction and placental location. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1481–1489
- [20] Gardosi J, Giddings S, Clifford S et al. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ Open* 2013; 3: e003942