

# **Normkurven und qualitative Beurteilung uteriner Blutflussmuster bei Zwillingschwangerschaften**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Febrin Hennemann geb. Kalechankunnel aus Kottayam, Indien

2008

Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Frau Priv. Doz. Dr. med. Annegret Geipel
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.10.2008

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin im Zentrum  
Frauenheilkunde des Fachbereiches Medizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

**Für meinen Sohn**



## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	Seite 6
2. Einleitung	Seite 7
3. Zielsetzung	Seite 10
4. Material und Methoden	Seite 11
5. Ergebnisse	
5.1. Demografische Daten	Seite 16
5.2. Pulsatility-Index und Resistance-Index	Seite 17
5.3. Notching	Seite 27
6. Diskussion	Seite 35
7. Zusammenfassung	Seite 46
8. Literaturverzeichnis	Seite 47
9. Danksagung	Seite 54
10. Curriculum vitae	Seite 55

## 1. Abkürzungsverzeichnis

A. uterina	Arteria uterina
Aa. uterinae	Arteriae uterinae
Bpm	Beats per minute
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
IUFD	Intrauterine fetal death
IUGR	Intrauterine growth restriction
MHz	Mega Hertz
NPV	negativer Vorhersagewert
PI	Pulsatility Index
RI	Resistance Index
RR	Relatives Risiko
SGA	Small for gestational age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
UA	uterine artery
Vs	versus

## 2. Einleitung

Aufgrund des vermehrten Einsatzes assistierter Reproduktionstechniken und dem ansteigenden Alter der Schwangeren wird der Geburtshelfer zunehmend häufig mit Zwillingsschwangerschaften konfrontiert.

Diese sind verglichen mit Einlingsschwangerschaften mit einer erhöhten fetalen und maternalen Morbidität und Mortalität assoziiert. Zwillingsschwangerschaften sind Risikoschwangerschaften, da sie eine gegenüber Einlingen erhöhte Inzidenz an Komplikationen im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf haben (Rao et al., 2004) und bedürfen einer entsprechenden intensiven antenalen Vorsorge. Intrauterine Wachstumsretardierungen (IUGR), diskordantes Wachstum der Zwillinge und Frühgeburtlichkeit stellen die häufigsten fetalen Komplikationen dar. Die Häufigkeit einer IUGR wird bei Zwillingsschwangerschaften in Abhängigkeit der verwendeten Gewichtsperzentilen mit 10-26% angegeben (Hamilton et al., 1998).

Auf maternaler Seite finden sich bei Zwillingsschwangeren insbesondere ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) sowie für eine Abruption placentae (Sibai et al., 2000).

Die Dopplersonografie stellt in der Betreuung von Risikoschwangeren einen wichtigen Bestandteil der intensivierten Schwangerschaftsvorsorge dar (Detti et al., 2002). Mittels der Dopplersonografie können fetale und maternale Blutflussmuster abgeleitet werden, und diese unter Verwendung von Normogrammen der Schwangerschaftswoche entsprechend zur Beurteilung herangezogen werden. Mit der Einführung der Farbdopplersonografie und der Definition des frühdiastolischen Notch der Arteria uterina als abnormes Flussmuster im zweiten Trimenon (18.-24. Schwangerschaftswoche) dient diese Untersuchung zur Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen auf der Grundlage einer uteroplazentaren Dysfunktion (Albaiges et al., 2000, Bower et al., 1993). Hollis et al. (2003) wiesen sogar für das erste Trimenon eine negative Korrelation zwischen den Widerstandsindizes der A. uterina und dem fetalen Gewicht (IUGR) nach.

Physiologischerweise kommt es zwischen der 14.-20. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Trophoblastinvasion in die muskuloelastische Media der Spiralarterien, die sich dadurch zu weiten starren Röhren mit trichterartiger Dilatation umfunktionieren (Funk, 2001). Dies führt zur

Zunahme der diastolischen Flussgeschwindigkeiten und zum Abfall des peripheren Widerstands (Rovinsky et Jaffin, 1965). Es ist bekannt, dass erhöhte Widerstände der uterinen Arterien mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsretardierung und vorzeitiger Plazentalösung assoziiert sind (Valensise et al., 1993). Die Ursache für erhöhte Widerstandsindizes der uterinen Gefäße ist eine mangelhafte Trophoblastinvasion der Spiralarterien und somit eine gestörte Interaktion von Dezidua und Trophoblast (Moldenhauer et al., 2003).

Anhand von Normwerten kann bei Einlingsschwangeren das individuelle Risiko einer Präeklampsie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit einer hohen Spezifität ermittelt werden (Bewley et al., 1991). In einer retrospektiven Untersuchung von Harrington und seiner Arbeitsgruppe wiesen Frauen mit pathologischen uterinen Dopplerindizes in der 20.-24. SSW ein relatives Risiko (RR) von 34,7 für eine Präeklampsie und ein 6,7-fach erhöhtes relatives Risiko bezüglich IUGR auf, wenn bei ihnen ein uni- oder bilaterales Notching und/oder ein RI > 95. Perzentile nachweisbar war (Harrington et al., 1996). Frauen mit zu diesem Zeitpunkt normalen Dopplerindizes werden dagegen in 98% keine Präeklampsie und in 96% keine IUGR in dieser Schwangerschaft entwickeln, insbesondere sind keine schweren Verläufe mit Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW zu erwarten (North et al., 1994).

Auch bei Zwillingschwangerschaften ist eine solche risikoorientierte Schwangerschaftsbetreuung unter Einbeziehung von Dopplerflussmessungen wünschenswert (Faber et al., 1995). Rizzo et al. (1993) haben erstmalig beschrieben, dass die Widerstandsindizes der Arteriae uterinae die gesamte Schwangerschaft hindurch bei Zwillingschwangeren niedriger sind als bei der Einlingsschwangeren. Ursächlich für niedrigere Widerstandsindizes in den uterinen Arterien von Zwillingschwangeren ist vermutlich das Vorhandensein zweier Plazentae und die damit vergrößerte Plazentaoberfläche (Geipel et al., 2002). Beide Plazentae einer Zwillingschwangerschaft funktionieren parallel geschaltet mit folglich niedrigem Widerstand, so dass sich ein systemischer Abfall des Gefäßwiderstandes verglichen mit Einlingsschwangerschaften ergibt (Rizzo et al., 1993). Abschließend ist diese Frage jedoch nicht geklärt.

Für die Widerstandsindizes PI (Pulsatility Index) und RI (Resistance-Index) der Arteria uterina von Zwillingschwangerschaften gibt es jedoch bislang keine Normogramme. In der klinischen Routine werden daher zur Betreuung von Zwillingschwangerschaften die Normkurven von Einlingsschwangerschaften verwendet (Yu et al., 2002).

Vermutlich liegt aber das obere 95%-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden des PI bzw. RI der A. uterina einer Zwillingschwangeren deutlich niedriger als das 95%-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden des PI bzw. RI der A. uterina bei einer Einlingsschwangeren. Daher müssten auch die entsprechenden mittleren Widerstandsindizes der A. uterina (entsprechend der Regressionsgeraden) niedriger liegen, als bei Einlingsschwangerschaften. Da in Studien mit kleinen Fallzahlen bereits gezeigt wurde, dass die mittleren Werte der Dopplerindizes bei Zwillingschwangerschaften niedriger als bei Einlingsschwangerschaften liegen, ist bei der Verwendung von Einlingskurven in der Betreuung von Zwillingschwangeren ein höherer falsch-negativer Anteil zu erwarten (Rizzo et al., 1993). Diesen Zwillingschwangeren wird dementsprechend keine engmaschigere Schwangerenbetreuung zuteil, obwohl sie in eine Hochrisikogruppe gehören würden. Bei Einlingsschwangerschaften hat sich zusätzlich zur Bestimmung der Widerstandsindizes die subjektive Beurteilung der Blutflusskurve der A. uterina im Hinblick auf das Vorhandensein eines frühdiastolischen Notches als pathologisches Blutflussmuster durchgesetzt (Harrington et al., 2004). Frauen mit bilateralem Notch hatten mehr Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf wie z.B. Wachstumsretardierungen und Präeklampsie. Anhand der uterinen Blutflussmuster können Schwangere einem High-Risk- bzw. Low-Risk-Kollektiv zugeordnet werden.

Ziel ist es Low-Risk-Patientinnen weiterhin in der normalen Schwangerenvorsorge zu betreuen, High-Risk-Patientinnen jedoch frühzeitig zu erkennen und einer engmaschigeren Betreuung zuzuführen, um mögliche Komplikationen für Mutter und Kinder zeitnah zu erkennen und mit einem entsprechenden geburtshilflichen Management reagieren zu können.

### 3. Zielsetzung

Die Ziele dieser Arbeit waren:

1. Die Erstellung von Normogrammen in Form von linearen Regressionsgeraden mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den Widerstandsindex PI bei unkomplizierten Zwillingsschwangerschaften.
2. Die Erstellung von Normogrammen in Form von linearen Regressionsgeraden mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für den Widerstandsindex RI.
3. Der Vergleich der erstellten Normogramme unkomplizierter Zwillingsschwangerschaften mit den Normogrammen von Einlingsschwangerschaften.
4. Die Häufigkeit des Auftretens eines uni- oder bilateralen Notches bei Zwillingsschwangerschaften in verschiedenen SSW zu evaluieren.
5. Die Häufigkeit des Auftretens sowie die Persistenz eines Notchings bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften miteinander zu vergleichen.

## 4. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden bei 777 Frauen mit Zwillingschwangerschaften uterine Dopplersonografiemessungen im Zeitraum Juli 1998 bis Januar 2006 in der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin des Universitätsklinikums Bonn ausgewertet. Die Dopplermessungen wurden in der 17.- 38. SSW durchgeführt. Das Gestationsalter wurde entsprechend der Regelanamnese errechnet und anhand eines frühen vaginalen Ultraschalls im ersten Trimenon verifiziert. Auch die Chorionizität wurde durch einen frühen Ultraschall im ersten Trimenon ermittelt. Es handelte sich um 634 dichorial-diamniote, 135 monochorial-diamniote und 6 monochorial-monoamniote Zwillingschwangerschaften.

Das Kollektiv wurde aufgeteilt in ein Normkollektiv mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf (Gruppe I (58,3 %), n = 453) und ein Kollektiv mit Schwangerschaftspathologien (Gruppe II (41,7 %), n = 324). Innerhalb der Gruppe I fanden sich 392 dichorial-diamniote Schwangerschaften und 61 monochorial-diamniote Schwangerschaften. Innerhalb der Gruppe II befanden sich 243 dichorial-diamniote Schwangerschaften, 75 monochorial-diamniote Schwangerschaften und 6 monochorial-monoamniote Schwangerschaften.

Die Kriterien zum Ausschluss aus Gruppe I und damit die Aufnahme in die Gruppe II waren das Auftreten mindestens einer der folgenden Komplikationen:

- maternale Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft (Präeklampsie (n = 26), HELLP-Syndrom (n = 9), Abruption placentae (n = 1))
- fetale Komplikationen (IUGR < 10. Wachstumsperzentile bei mind. 1 Feten (n = 137 Schwangerschaften), extrachromosomale Anomalien (n = 26), chromosomale Anomalien (n = 6), intrauteriner Fruchttod (IUFD) (n = 38), fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS) (n = 22), postnatales Versterben innerhalb der ersten 4 Lebenswochen (n = 31))
- Abort (n = 8), Fetoamid (n = 13)

Bei jeder Patientin fand mindestens eine Messung der A. uterina jeweils rechts und links statt. Im Durchschnitt fanden im gesamten Schwangerschaftsverlauf bei den Patientinnen 1,8 Messungen statt.

Die Dopplersonografien wurden von DEGUM-II und DEGUM-III Untersuchern an modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten mit 5-7 MHz Schallköpfen vorgenommen.

Der Schallkopf wurde im linken bzw. rechten unteren Quadranten der mütterlichen Bauchdecke so platziert, dass die Arteria iliaca externa mittels Farbdoppler lokalisiert und medial davon die Überkreuzungsstelle der Arteria uterina identifiziert wurde (Bower et al., 1993). Es wurden jeweils 3-5 gleichmäßige Dopplerflusskurven abgeleitet. Die Größe des Dopplerfensters wurde dem entsprechenden Gefäß angepasst. Alle Messungen erfolgten bei kleinstmöglichem Einschallwinkel.

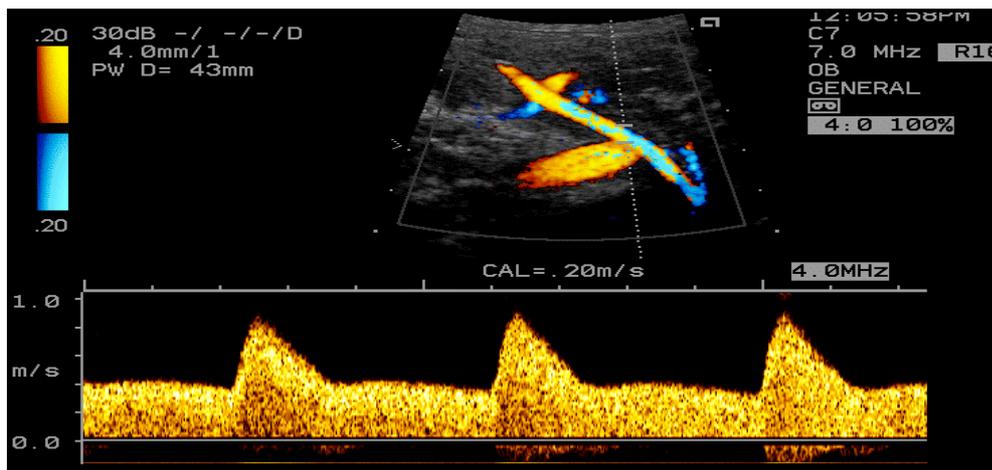


Abbildung 1: Normales Dopplerflussprofil einer A. uterina in der 22. SSW

Ein Notch wurde als frühdiastolische Inzisierung in der Hüllflusskurve der A. uterina definiert. Das Vorhandensein eines diastolischen Notch in den Flussprofilen der uterinen Arterien wurde durch den jeweiligen Untersucher subjektiv beurteilt und qualitativ dokumentiert (Notch ja/nein).

Ebenso wurde die Persistenz eines Notchings im Verlauf einer Schwangerschaft dokumentiert. Unter der Persistenz eines Notchings versteht man das Fortbestehen eines erstmals aufgetretenen Notchings im weiteren Verlauf einer Schwangerschaft.

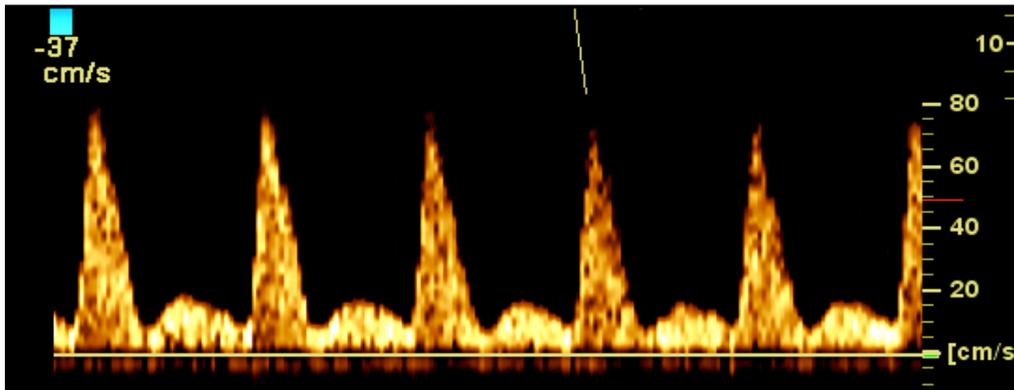


Abbildung 2: Pathologisches Dopplerflussprofil einer A. uterina mit Notching

Anhand der ermittelten Dopplerflusskurven wurden die folgenden Indizes kalkuliert:

Pulsatility-Index (PI) nach Gosling und King:  $(S-D)/TAV_{\max}$

Resistance- Index (RI) nach Pourcelot:  $(S-D)/S$

S= maximale systolische Geschwindigkeit

D= enddiastolische Geschwindigkeit

$TAV_{\max}$  = mittlere maximale Geschwindigkeit

Aus dem PI und RI der rechten und linken A. uterina wurde jeweils der Mittelwert errechnet.

Weiterhin wurden die folgenden Häufigkeiten und Maßzahlen des PI bzw. RI ermittelt: Minimum, Maximum und Standardabweichung.

Aus den einzelnen Messungen des Normalkollektivs (Gruppe I) wurden Referenzkurven für Zwillingsschwangerschaften erstellt, indem gestationsalter-bezogene Normkurven der Doppler-Indizes für die A. uterina berechnet wurden und ausgehend von den Indexwerten in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche eine Regressionskurve den Daten angepasst und 95%-Konfidenzintervalle für den Einzelwert ermittelt wurden.

Das Alter der Schwangerschaft wurde jeweils als vollendete SSW angegeben.

Fehlende Messwerte wurden anhand der ermittelten Formel für die Regressionsgerade errechnet und somit ergänzt. Zum Vergleich und zur Darstellung der Normogramme wurden Liniendiagramme gewählt.

Alle Berechnungen erfolgten mit Excel 2000 (Microsoft Corporation, USA) und SPSS 14.0.0 (SPSS Inc.). Zur Berechnung von Signifikanzen wurden der Fishers exakter Test bzw. Chi-Quadrat-Test verwendet.

Zur statistischen Analyse wurde das Programm SPSS 14.0.0 verwendet. Aus den erhobenen Daten wurden mittels dieses Programms lineare Regressionsgeraden mit den dazugehörigen oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallen berechnet und anschließend graphisch dargestellt.

Die klinischen Daten zum Ausgang der Schwangerschaft wurden in einem standardisierten Fragebogen erhoben und in der perinatologischen Datenbank „Pia Fetal Database“ computerisiert dokumentiert. Fehlende Angaben wurden aus den Geburtsprotokollen, pädiatrischen Arztbriefen oder durch Telefoninterviews mit dem behandelnden Pädiater bzw. Geburtshelfer ergänzt.

Als Variablen des fetalen und maternalen Outcomes dokumentierten wir:

- Gestationsalter bei Entbindung
- Frühgeburt: Entbindung vor der vollendeten 37. SSW
- Geburtsgewicht (g)
- Gewichtsdiskordanz: (schwerer Zwillings-leichter Zwillings)/ schwerer Zwillings
- IUGR: Geburtsgewicht < unterhalb der 10. Perzentile verglichen mit deutschen Wachstumsperzentilen für Zwillinge (Voigt et al., 1996)
- Entbindungsmodus: vaginale Spontangeburt, vaginal-operative Geburt, Sectio caesarea
- Gesundheitszustand: lebend, verstorben, Fehlbildungen, Chromosomenstörungen
- Maternale Komplikationen:
  - Präeklampsie: Hypertonie (RR > 140/90 mmHg), Proteinurie (> 300mg/d), HELLP-Syndrom: Hypertensive Störung mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymwerten und Thrombozytopenie
  - Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH): Bluthochdruck (RR > 140/90 mmHg) bei vorher normotensiven Frauen mit spontaner Rückbildung der Hypertonie nach Entbindung.

Abruptio placentae: Teilweise oder vollständige Ablösung der normal sitzenden Plazenta von ihrer Haftfläche vor oder unter der Geburt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Demografische Daten

Das untersuchte Gesamtstudienkollektiv umfasste 777 Geminischwangerschaften aus den Jahren 1998 bis 2006 bei denen uterine Dopplermessungen vorgenommen wurden.

Das aufgeteilte Gesamtstudienkollektiv bestand aus einem Normalkollektiv (Gruppe I) mit 453 Zwillingsschwangeren (58,3%) und einem Kollektiv mit Schwangerschaftspathologien (Gruppe II) mit 324 Zwillingsschwangeren (41,7%).

Zur Erstellung eigener Normkurven für Zwillingsschwangerschaften wurden Dopplermessungen der Aa. uterinae von unauffälligen Zwillingsschwangerschaften (Gruppe I; n=453) in der 17.-38. SSW (nach dem ersten Tag der letzten Regel) retrospektiv ausgewertet.

Tabelle 1: Demografische Charakteristik für die Studienpopulation (Gruppe I)

Charakteristik für die Studienpopulation (Gruppe I)	
Alter in Jahren*	32 (15-46)
Nullipara, n (%)	169 (37,3%)
Gravidität*	2 (1-11)
Parität*	1 (0-7)
Body-Mass-Index*	24,2 (16,9-46,9)
SSW bei Entbindung*	37 (25-42)
Diskordanz der Zwillinge in %*	7,5 (0-33)
Geburtsgewicht*	2550 (630-3950)

\*Angaben des Median (Range)

## 5.2. Pulsatility-Index und Resistance-Index

In der Tabelle 2 wurden die Häufigkeiten der Messungen des PI der Patientinnen der Gruppe I aufgetragen. Ebenso wurde der Mittelwert des PI in der entsprechenden SSW sowie Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet.

Tabelle 2: Häufigkeiten und Maßzahlen für den PI des Normalkollektivs (Gruppe I)

SSW	N	Minimum	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
17	6	0,69	0,99	1,31	0,21
18	5	0,64	0,84	1,23	0,23
19	12	0,51	0,91	1,66	0,32
20	46	0,54	0,92	2,4	0,36
21	134	0,49	0,83	1,56	0,21
22	97	0,43	0,79	1,89	0,23
23	60	0,38	0,73	2,23	0,27
24	34	0,4	0,72	1,24	0,19
25	27	0,46	0,77	1,91	0,27
26	31	0,41	0,7	1,29	0,19
27	28	0,42	0,67	1,05	0,14
28	41	0,4	0,69	1,25	0,18
29	53	0,34	0,66	1,08	0,17
30	49	0,35	0,66	1,05	0,18
31	43	0,38	0,67	1,12	0,17
32	36	0,39	0,69	1,28	0,18
33	39	0,32	0,62	1,04	0,14
34	26	0,38	0,62	0,95	0,15
35	22	0,45	0,67	1,06	0,17
36	18	0,4	0,64	0,91	0,15
37	18	0,44	0,65	0,91	0,13
38	1	0,7	0,7	0,7	

N= Anzahl der Patientinnen bei denen Messungen des PI in der entsprechenden SSW vorgenommen wurden

Es wurden insgesamt 826 Messungen des PI zwischen der 17. und 38. SSW vorgenommen.

Die Messhäufigkeit des Pulsatility-Index der A. uterina in der Gruppe I über den gesamten Schwangerschaftsverlauf lag im Mittel bei 1,8 [ $\pm 1,1$ ] Messungen pro Patientin bei einem Range von 0-6 Messungen.

In der Tabelle 3 wurden die Häufigkeiten der Messungen des RI der Patientinnen der Gruppe I aufgetragen. Hier wurde ebenso der Mittelwert des RI in der entsprechenden SSW mit Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet.

Tabelle 3: Häufigkeiten und Maßzahlen für den RI des Normalkollektivs (Gruppe I)

SSW	N	Minimum	Mittelwert	Maximum	Standardabweichung
17	6	0,45	0,57	0,66	0,07
18	4	0,46	0,49	0,53	0,04
19	9	0,38	0,56	0,75	0,11
20	37	0,38	0,55	0,8	0,1
21	115	0,37	0,52	0,72	0,08
22	81	0,36	0,51	0,81	0,09
23	39	0,35	0,5	0,87	0,09
24	19	0,31	0,48	0,63	0,09
25	19	0,35	0,5	0,78	0,1
26	22	0,32	0,45	0,57	0,07
27	15	0,32	0,46	0,61	0,07
28	30	0,31	0,48	0,66	0,07
29	35	0,34	0,46	0,61	0,07
30	36	0,28	0,46	0,62	0,08
31	30	0,3	0,46	0,65	0,08
32	25	0,32	0,47	0,67	0,08
33	27	0,26	0,44	0,6	0,07
34	12	0,3	0,43	0,56	0,08
35	11	0,3	0,46	0,56	0,09
36	9	0,36	0,47	0,58	0,07
37	11	0,36	0,46	0,58	0,06

N= Anzahl der Patientinnen bei denen Messungen des RI in der entsprechenden SSW vorgenommen wurden

Es wurden insgesamt 592 Messungen des RI zwischen der 17. und 37. SSW ausgewertet.

Die Messhäufigkeit des Resistance Indexes der A. uterina der Gruppe I lag über den gesamten Schwangerschaftsverlauf im Mittel bei 1,3 [ $\pm 1,0$ ] Messungen pro Patientin bei einem Range von 0-6 Messungen.

Am häufigsten wurden Messungen des PI und RI im Zeitraum 20.-23. SSW und 28.-33. SSW vorgenommen. Ursache hierfür ist, dass im Zeitraum 19.-23. SSW meist ein detaillierter Fehlbildungsschall (Screening) vorgenommen wird. In der 28.-33. SSW ist eine erneute Wachstumskontrolle vorgesehen.

Für den Pulsatility Index der A. uterina wurde eine Regressionsgerade (mit 95%-Konfidenzintervall) berechnet (Draper und Smith, 1981), welche die Indexwerte in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche am besten beschreibt (s. Abbildung 3).

Die ermittelte Regressionsgerade für den PI der A. uterina ist:

$$UA-PI = - 0,0147 \times SSW + 1,123$$

In der folgenden Tabelle wurden anhand der Messungen des PI aus Tabelle 2 in der 17.-38. SSW und der oben beschriebenen Formel  $UA-PI = - 0,0147 \times SSW + 1,123$  die Daten für die lineare Regressionsgerade errechnet.

Tabelle 4: Lineare Regressionsgerade und dazugehöriges oberes und unteres 95%-Konfidenzintervall für den PI der A. uterina bei Zwillingsschwangerschaften

SSW	Unteres 95%-Konfidenzintervall	Regressionsgerade	oberes 95%-Konfidenzintervall
17	0,450	0,873	1,290
18	0,440	0,858	1,280
19	0,420	0,844	1,260
20	0,410	0,829	1,250
21	0,390	0,814	1,230
22	0,380	0,800	1,220
23	0,360	0,785	1,210
24	0,350	0,770	1,190
25	0,340	0,756	1,180
26	0,320	0,741	1,160
27	0,310	0,726	1,150
28	0,290	0,711	1,130
29	0,280	0,697	1,120
30	0,260	0,682	1,100
31	0,250	0,667	1,090
32	0,230	0,653	1,070
33	0,220	0,638	1,060
34	0,200	0,623	1,040
35	0,190	0,609	1,030
36	0,170	0,594	1,010
37	0,160	0,579	1,000
38	0,140	0,564	0,990

Tabelle 4 zeigt die anhand der Formel für die Regressionsgerade des PI errechneten Einzelwerte für Zwillingsschwangerschaften für die oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle bzw. für die Regressionsgerade selbst.

Anhand von Abbildung 3 wird der Verlauf der linearen Regressionsgerade und des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls für den Pulsatility-Index der A. uterina für Zwillingsschwangerschaften grafisch dargestellt.

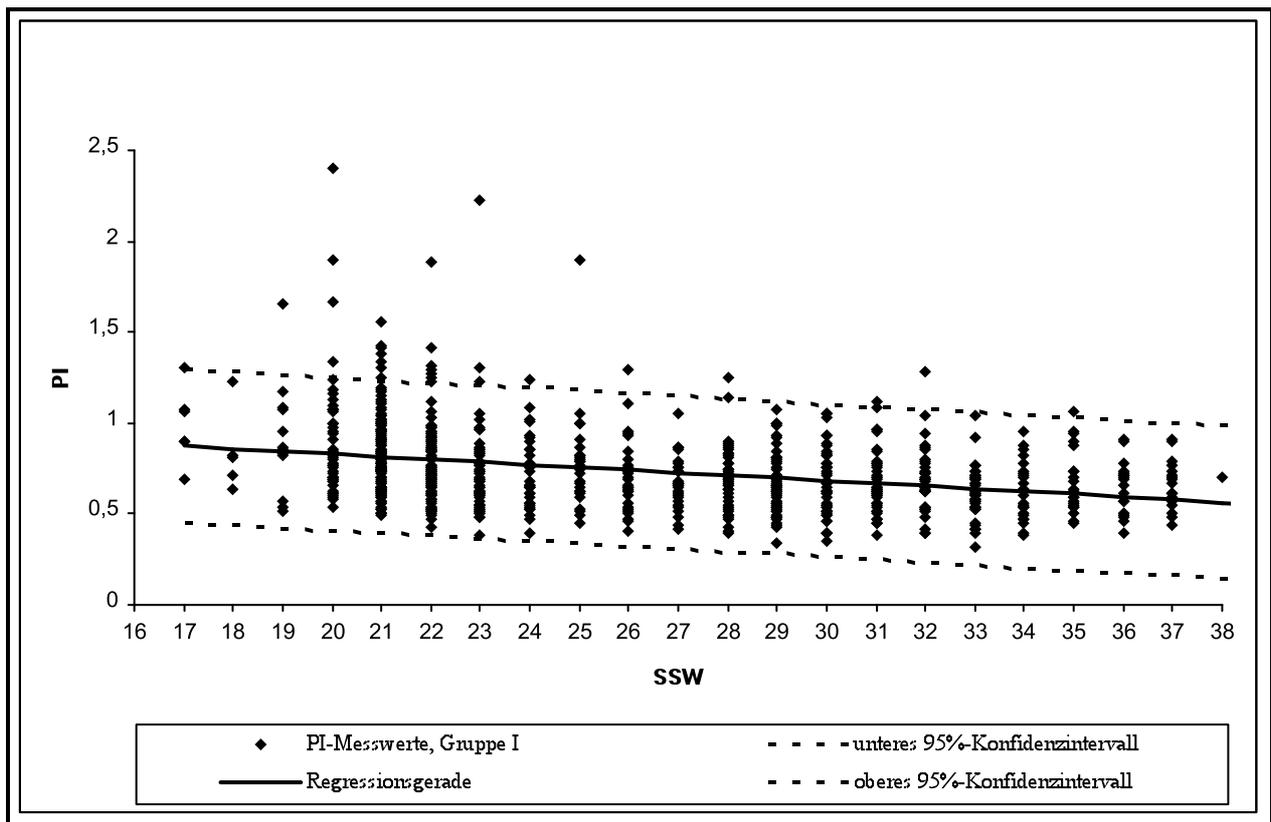


Abbildung 3: Verlauf der linearen Regressionsgeraden und der dazugehörigen oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle (einschließlich der Messwerte für die Gruppe I) für den Pulsatility Index der A. uterina von Zwillingschwangerschaften ( $UA-PI = -0,0147 \times SSW + 1,123$ ).

Mit zunehmendem Gestationsalter zeigt sich eine Abnahme der Pulsatilität und damit eine negative Korrelation von SSW und Pulsatility-Index. Das obere 95%-Konfidenzintervall liegt in der 17. SSW bei 1,29, in der 24. SSW bei 1,19, in der 32. SSW nur noch bei 1,07 und in der 38. SSW bei 0,99.

Analog wurde bei der Erstellung der Normkurven für den Resistance-Index der A.uterina bei Zwillingschwangerschaften vorgegangen.

Auch hier wurde ausgehend von den Indexwerten aus Tabelle 4 in Abhängigkeit von den Schwangerschaftswochen eine Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall (Draper und Smith, 1981) für den RI der A. uterina berechnet (s. Abbildung 4).

Die ermittelte Regressionsgerade mit Konfidenzintervall für den RI der A. uterina ist:

$$UA-RI = - 0,00576 \times SSW + 0,639$$

In Tabelle 5 sind die Werte der Regressionsgerade sowie des 95%-Konfidenzintervalls für die 17.-38. SSW angegeben.

Tabelle 5: Lineare Regressionsgerade und dazugehöriges oberes und unteres 95%-Konfidenzintervall für den RI der A. uterina bei Zwillingschwangerschaften

SSW	Unteres 95%-Konfidenzintervall	Regressionsgerade	Oberes 95%-Konfidenzintervall
17	0,378	0,541	0,703
18	0,373	0,535	0,697
19	0,367	0,530	0,692
20	0,361	0,524	0,686
21	0,355	0,518	0,680
22	0,350	0,512	0,674
23	0,344	0,507	0,668
24	0,338	0,501	0,663
25	0,333	0,495	0,657
26	0,327	0,489	0,651
27	0,321	0,483	0,645
28	0,315	0,478	0,640
29	0,309	0,472	0,634
30	0,304	0,466	0,628
31	0,298	0,460	0,622
32	0,292	0,455	0,617
33	0,286	0,449	0,611
34	0,280	0,443	0,605
35	0,274	0,437	0,600
36	0,269	0,432	0,594
37	0,263	0,426	0,588
38	0,257	0,420	0,583

In Abbildung 4 wird der Verlauf der linearen Regressionsgerade und des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls für den Pulsatility-Index der A. uterina für Zwillingschwangerschaften grafisch dargestellt.

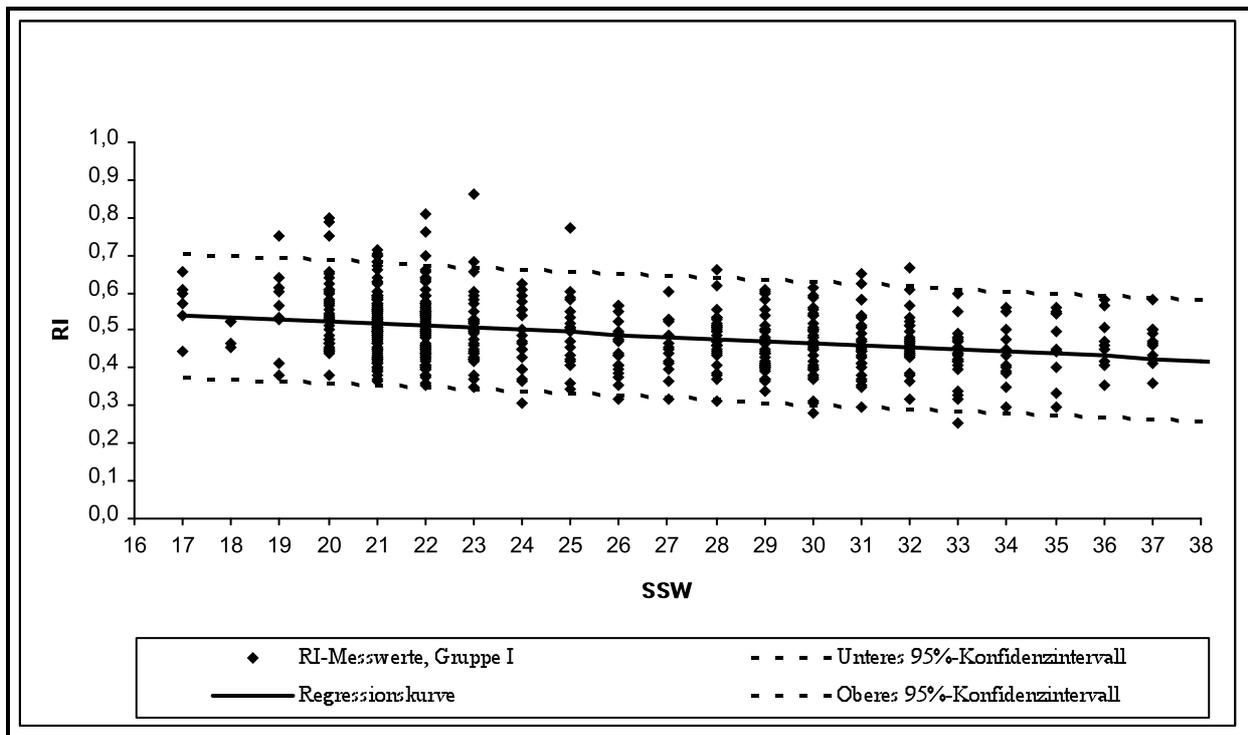


Abbildung 4: Verlauf der linearen Regressionsgeraden und der dazugehörigen oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle (einschließlich der Messwerte für die Gruppe I) für den Resistance-Index der A. uterina von Zwillingschwangerschaften (UA-RI =  $-0,00576 \times \text{SSW} + 0,639$ ).

In beiden ascendierenden Hauptästen der Aa. uterinae zeigt sich ein stetiger Abfall der Indizes PI (Abbildung 3) und RI (Abbildung 4) mit zunehmender Schwangerschaftswoche. Diese negative Korrelation der Indizes PI bzw. RI mit dem Schwangerschaftsalter entsteht durch die Abnahme des peripheren Widerstandes im Gefäßbett der A. uterina und die damit verbundene Zunahme der diastolischen Flussgeschwindigkeiten im Verlauf der Schwangerschaft.

Um die Unterschiede zu Einlingsnormkurven der A. uterina zu verdeutlichen, wurden nachfolgend die neu ermittelten Kurven der Zwillingsschwangerschaften gegen die Normkurven von Einlingsschwangerschaften (Gembruch, 1991) aufgetragen.

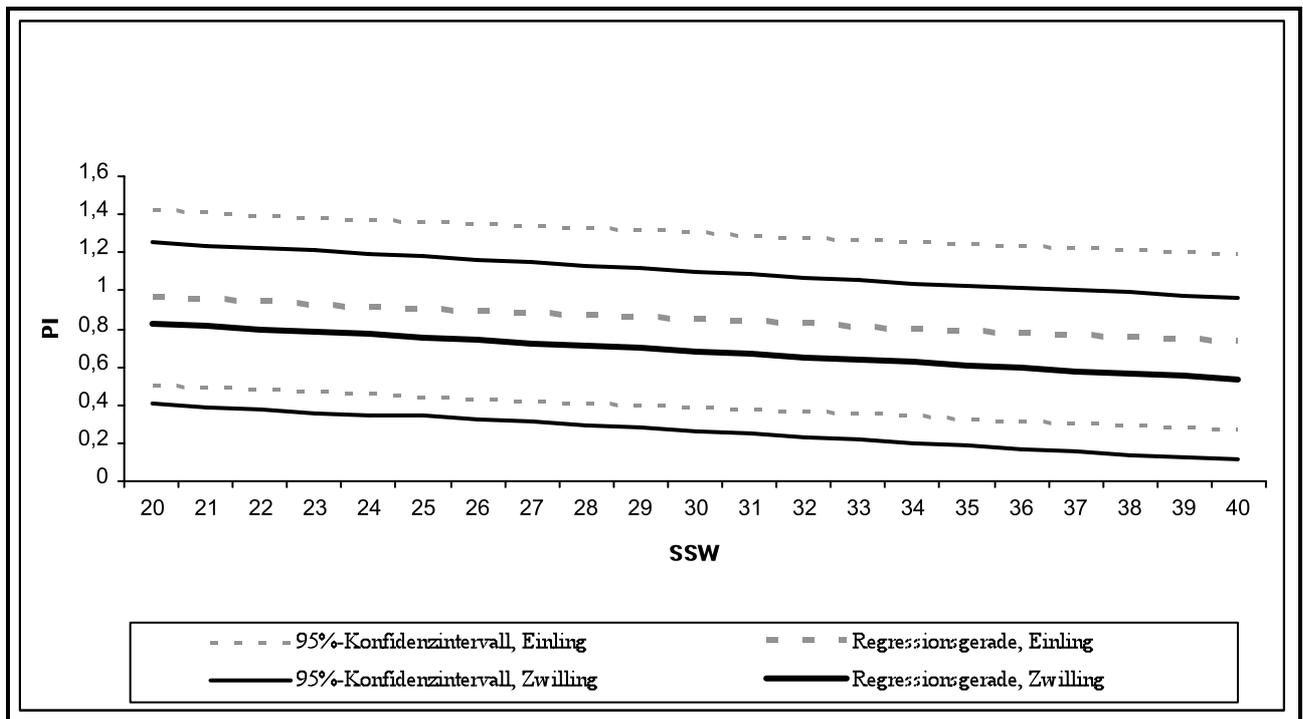


Abbildung 5: Vergleich der oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle und der Regressionsgeraden der A. uterina für Zwillingsschwangerschaften mit oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallen und der Regressionsgeraden von Einlinge für den Pulsatility Index der A. uterina (Gembruch, 1991)

Die grafische Darstellung der oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle der Regressionsgerade für den Pulsatility Index von Einlings- und Zwillingsschwangerschaften zeigt mit zunehmendem Gestationsalter einen Abfall der Regressionsgeraden. Die Regressionsgerade der Zwillinge liegt mit den zugehörigen Konfidenzintervallen signifikant niedriger und verläuft annähernd parallel zu der Regressionsgeraden mit dazugehörigen Konfidenzintervallen von Einlingen.

Die nachfolgende Darstellung (Abbildung 6) vergleicht die Normwerte des Resistance-Index der A. uterina von Einlingsschwangerschaften (Gembruch, 1991) und Zwillingschwangerschaften.

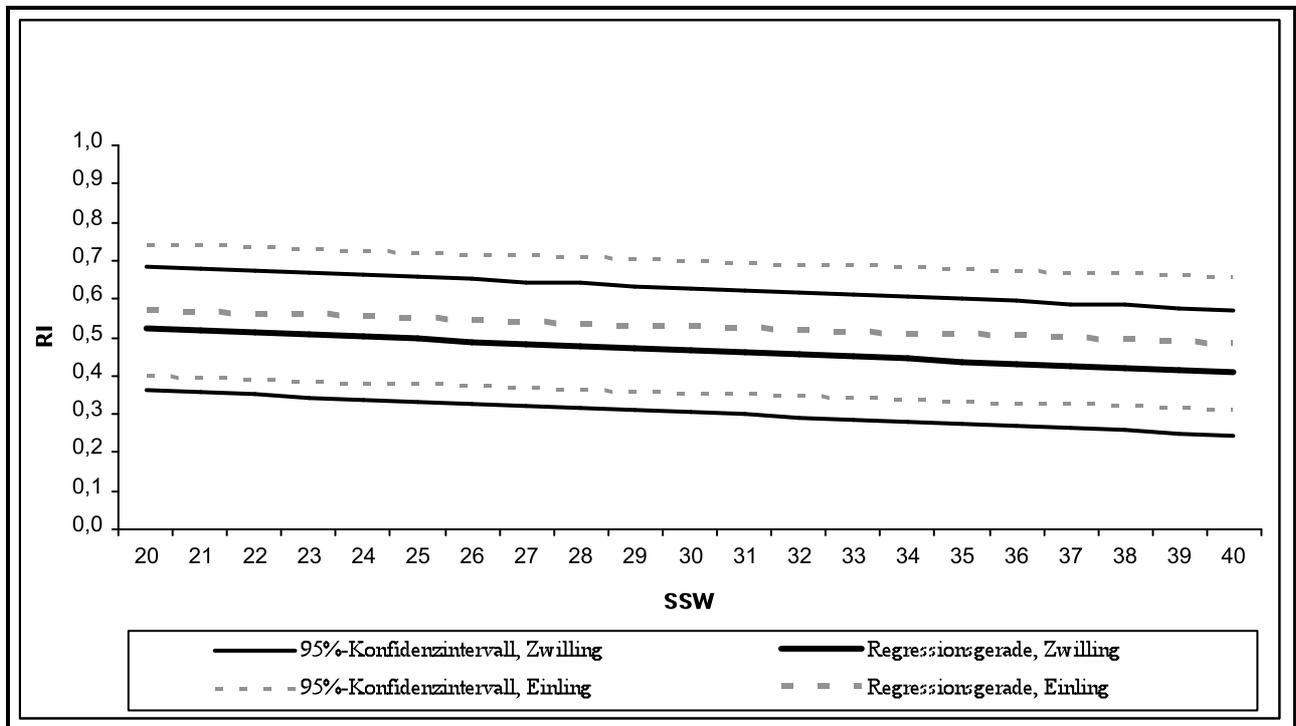


Abbildung 6: Vergleich der oberen und unteren 95%-Konfidenzintervalle der Regressiongeraden für Zwillingschwangerschaften mit den oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallen der Regressiongeraden für Einlinge (Gembruch, 1991) für den Resistance- Index der A. uterina

Es zeigen sich im Vergleich zu den Einlingswerten (Gembruch, 1991) niedrigere Werte für die Regressiongerade mit den zugehörigen oberen und unteren 95%-Konfidenzintervallen des Resistance-Index von Zwillingen.

Mit zunehmendem Gestationsalter fallen die Werte des Resistance-Index ab. Es finden sich zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft niedrigere Werte bei Zwillingschwangerschaften, da die Regressiongeraden für Einlinge und Zwillinge nahezu parallel verlaufen.

Sowohl bei der Betrachtung des PI, als auch bei der Betrachtung des RI, fand sich ein Abfall der Werte mit zunehmendem Gestationsalter. Die Werte beider Widerstandsindizes verliefen nahezu parallel niedriger zu den Normwerten bei Einlingsschwangerschaften.

So liegt z.B. das obere 95%-Konfidenzintervall des PI von Zwillingsschwangerschaften in der 22. SSW bei 1,22. Das obere 95%-Konfidenzintervall des PI von Einlingsschwangerschaften in der selben Schwangerschaftswoche liegt hingegen bei 1,40. Ähnlich verhält es sich bei der Betrachtung des Resistance-Index: Auch hier liegt z.B. in der 22. SSW das obere 95%-Konfidenzintervall der Zwillinge mit 0,67 niedriger als das obere 95%-Konfidenzintervall in derselben SSW bei Einlingen (0,73).

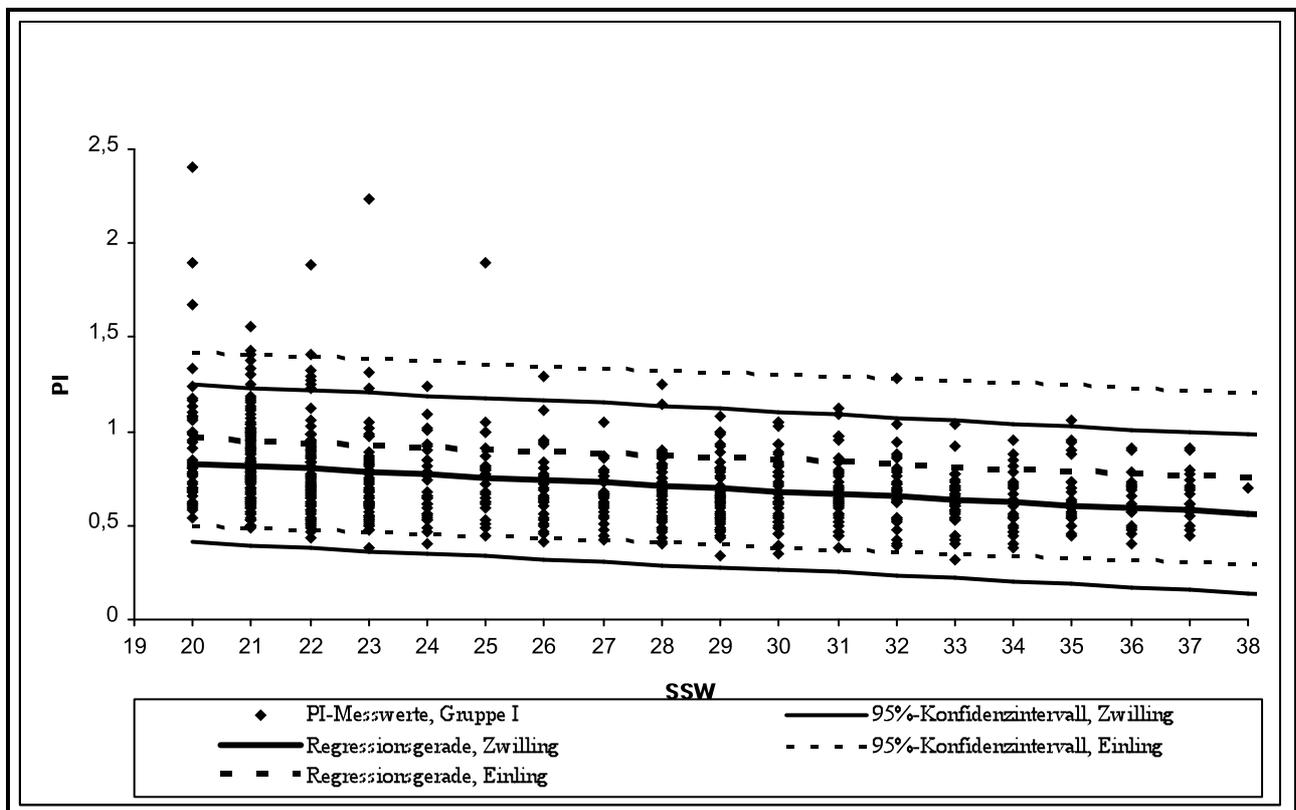


Abbildung 7: Darstellung der Messwerte unserer Untersuchung (Gruppe I) für den Pulsatility-Index im Vergleich mit Einlings- und Zwillingnormkurven.

Die obige Abbildung 7 ist eine grafische Darstellung der Einzelmessungen (Gruppe I) aus unserer Untersuchung für den PI. Unterhalb des 95%-Konfidenzintervalls von Einlingen, jedoch oberhalb des oberen 95%-Konfidenzintervalls von Zwillingen liegen Messwerte, die den falsch-negativen Bereich kennzeichnen. Dieser falsch-negative Bereich beinhaltet die Messungen von Patientinnen die bei Verwendung von Einlingsnormwerten fälschlicherweise als Low-Risk-Patientinnen eingestuft würden. Verglichen mit den Normwerten für Zwillingsschwangerschaften liegen sie jedoch außerhalb des oberen 95%-Konfidenzintervalls und müssten somit zum High-Risk-Kollektiv zählen.

### **5.3. Qualitative Beurteilung- Notching**

Die qualitative Bewertung, ob ein Notch vorliegt (Notch ja/nein), erfolgt aus einer subjektiven Beurteilung beider uteriner Flusskurven durch den jeweiligen Untersucher. Zunächst wurde die Häufigkeit der Beurteilung eines Notch im Gesamtkollektiv ermittelt.

Im Gesamtkollektiv der 777 Patientinnen mit Dopplerflussmessungen der A. uterina (PI, RI) ist bei 5 Patientinnen keine Beurteilung der uterinen Flusskurve vorgenommen worden. Bei 80,3% (N = 624) der Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv wurden 1-2 Beurteilungen der Flusskurve im Schwangerschaftsverlauf durchgeführt. 3-6 Beurteilungen des Notchings im Schwangerschaftsverlauf fanden bei 19% der Patientinnen (N = 148) statt.

In Gruppe II fanden sich 26 Patientinnen mit Präeklampsie, 9 Patientinnen mit HELLP-Syndrom, 1 Patientin mit Abruption placentae und 137 Patientinnen gebaren mindestens ein Kind mit einer IUGR (< 10. Perzentile) zum Zeitpunkt der Geburt.

Betrachtet man alle Beurteilungen eines Notchings in unserem Gesamtkollektiv, so haben unabhängig vom Schwangerschaftsalter in Gruppe I 1381 Beurteilungen und in Gruppe II 547 Beurteilungen stattgefunden. Bei 378 Patientinnen erfolgten Mehrfachbeurteilungen im Laufe der Schwangerschaft.

Vergleicht man das Auftreten von keinem bzw. unilateralem Notch versus bilateralem Notch in unserem Gesamtkollektiv, so zeigte sich in Gruppe I nur bei 9 Beurteilungen ein bilaterales Notching, währenddessen sich in Gruppe II bei 25 Beurteilungen ein bilaterales Notching nachweisen ließ ( $P < 0,001$ ). Der Grossteil der Beobachtungen bezüglich des Vorhandenseins eines Notchings wies jedoch sowohl in Gruppe I bei 1329 Beurteilungen (96,2%) als auch in Gruppe II bei 483 Beurteilungen (88,3%) kein Notching auf.

Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen (unabhängig vom Schwangerschaftsalter) fand sich bei der Gegenüberstellung von keinem bzw. unilateralem Notch zu einem bilateralen Notch folgender Zusammenhang (Tabelle 6):

Tabelle 6: Vergleich der Anzahl der Patientinnen mit keinem Notch versus unilateralem Notch versus bilateralem Notch in den Gruppen I und II im gesamten Schwangerschaftsverlauf

		kein Notch	unilateraler Notch	bilateraler Notch	Gesamt
Gruppe I	Anzahl der Patientinnen (N)	422	19	8	449
	Anteil von Gruppe I in %	94	4,2	1,8	100
Gruppe II	Anzahl der Patientinnen (N)	280	26	17	323
	Anteil von Gruppe II in %	86,7	8	5,3	100
Gesamtkollektiv	Anzahl der Patientinnen (N)	702	45	25	772
	Anteil von Gesamtkollektiv in %	91	5,8	3,2	100

Betrachtet man den gesamten Schwangerschaftsverlauf, so fand sich ein bilaterales Notching in Gruppe I bei 1,8% der Patientinnen und in Gruppe II bei 5,3% der Patientinnen. Vergleicht man das Auftreten eines bilateralen Notchings mit dem Auftreten von keinem oder unilateralem Notching, so ist dieser Unterschied signifikant ( $P = 0,007$ ).

Wäre ein bilaterales Notching zur Definition eines pathologischen Blutflussmusters benutzt worden, wären 3,2% des Gesamtkollektivs bzw. 1,8% der Patientinnen aus Gruppe I und 5,3%

der Patientinnen aus Gruppe II screen-positiv. Fasst man die uni- und bilateralen Notchings zusammen, zeigen sich sogar 9,1% screen-positiv Patientinnen.

Zur Verlaufsbeurteilung der Flusskurve im Hinblick auf die Persistenz eines Notchings wurden die Daten aus der 17.-38. SSW ausgewertet.

Die Persistenz eines bilateralen Notch in beiden Gruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Das Schwangerschaftsalter ist der Übersicht halber in Abschnitte zusammengefasst.

Tabelle 7: Darstellung der Persistenz eines Notchings im Verlauf der Schwangerschaft in Gruppe I und Gruppe II

		Gruppe I			Gruppe II			
		Notch			Notch			
SSW		kein	unilateral	bilateral	kein	unilateral	bilateral	Signifikanz*
17.-19.	Anzahl (N)	22	1	0	15	2	0	
	%	95,7	4,3	0	88,2	11,8	0	
20.-24.	Anzahl (N)	349	17	8	196	25	15	p=0,0144
	%	93,3	4,6	2,1	83	10,6	6,4	
25.-27.	Anzahl (N)	83	3	0	76	6	5	p=0,0589
	%	96,5	3,5	0	87,4	6,9	5,7	
28.-32.	Anzahl (N)	225	2	1	127	4	4	p=0,0658
	%	98,7	0,9	0,4	94	3	3	
33.-38.	Anzahl (N)	126	0	0	69	2	1	p=0,3636
	%	100	0	0	95,8	2,8	1,4	

N = Anzahl der Beurteilungen

SSW = vollendete SSW

\* für bilaterales Notch Gruppe I versus Gruppe II

In der 17.-19. SSW ist von 40 Beurteilungen, die zu diesem Zeitpunkt stattgefunden haben, weder in Gruppe I noch in Gruppe II ein bilaterales Notching dokumentiert.

Im Gesamtkollektiv wurden 610 Beurteilungen des Notch in der 20.-24. SSW vorgenommen. Es fand sich bei 3,8% der Patientinnen ein bilaterales Notching, 6,9% der Patientinnen zeigten ein unilaterales Notching. In der 25.-27. SSW wurden im Gesamtkollektiv 173 Beurteilungen der uterinen Flusskurven durchgeführt. Dabei fand sich in 2,9% ein bilaterales und in 5,2% ein unilaterales Notching.

In der 28.-32. SSW wurde im Gesamtkollektiv bei 363 Beurteilungen der uterinen Flusskurven in 1,4% ein bilaterales und in 1,7% ein unilaterales Notching diagnostiziert, d.h. mit zunehmendem Gestationsalter nahm die Häufigkeit eines Notchings ab.

Beim Vergleich der Häufigkeit bezüglich des bilateralen Notchings in der 20.-24. SSW und der 28.-32. SSW stellten wir zwischen Gruppe I und Gruppe II signifikante Unterschiede fest:

In Gruppe I war in der 20.-24. SSW nur in 2,1% der Beurteilungen, in Gruppe II jedoch in 6,4% der Beurteilungen ein bilaterales Notching nachweisbar ( $p = 0,014$ ). Tabelle 9 zeigt, dass in der 25.-27. SSW bei keiner Untersuchung bilaterale Notchings in Gruppe I im Gegensatz zu 5,7% bilaterale Notchings in Gruppe II nachweisbar waren. Zu diesem Zeitpunkt (vollendete 28. SSW) waren bereits 5 Patientinnen aus Gruppe I (1,1%) und bereits 27 Patientinnen (8,3%) aus Gruppe II entbunden. Von den 27 Patientinnen aus Gruppe II wiesen 11% der Schwangeren ein bi- und 26% der Schwangeren ein unilaterales Notching auf. In Gruppe I wiesen 2 von 5 Patientinnen, die vor der 28. SSW entbunden wurden ein unilaterales Notch auf. In der 28.-32. SSW war bei insgesamt 363 Beurteilungen in 0,4% der Beurteilungen aus Gruppe I ein bilaterales Notching darstellbar, währenddessen in Gruppe II 3% der Beurteilungen der Aa. uterinae noch ein bilaterales Notching aufzeigten ( $p = 0,0658$ ). In Gruppe II persistierte demzufolge in der 28.-32. SSW bei 27% der gemessenen Beurteilungen ein in der 20.-24. SSW diagnostizierter Notch. In der 33.-38.SSW persistierte ein in der 20.-24. SSW diagnostiziertes Notching nur noch in 6,7% der Beurteilungen, was vermutlich auch daran lag, dass 67 Patientinnen aus Gruppe II (20,7%) in der vollendeten 32. SSW bereits entbunden waren. In Gruppe I hingegen waren bis zur vollendeten 32.SSW lediglich 33 Patientinnen (7,3%) entbunden.

Beim Vergleich der Persistenz des bilateralen Notch fiel in beiden Gruppen auf, dass eine in Gruppe I dokumentierte Messung mit bilateralem Notching im Verlauf einer normalen

Schwangerschaft in der Regel verschwand (von 2,2% der Messungen in der 20.-24.SSW auf 0,4% der Messungen in der 28.-32.SSW), währenddessen ein in der Gruppe II aufgetretener bilateraler Notch sich auch in den höheren SSW noch bei fast der Hälfte der Messungen wieder fand (6,4% in der 20.-24.SSW und 3% in der 28.-32.SSW) und das, obwohl 67 Patientinnen aus Gruppe II in der vollendeten 32. SSW bereits entbunden waren. Von diesen 67 Patientinnen wiesen 20,9% ein unilaterales Notching und 13,4% Patientinnen ein bilaterales Notching auf, d.h. 34,3% der bereits in der vollendeten 32.SSW entbundenen Patientinnen aus Gruppe II wiesen ein uni- oder bilaterales Notch auf. Unauffällige Blutflussmuster zeigten sich signifikant ( $P < 0,05$ ) häufiger bei Zwillingsschwangeren die erst nach der vollendeten 32. SSW entbanden.

Tabelle 8: Darstellung der Häufigkeit an Frühgeburten in Zusammenhang mit Notching

	Gruppe I			Gruppe II			Signifikanz*
	Notch			Notch			
	kein	unilateral	bilateral	kein	unilateral	bilateral	
Entbindung < 28. SSW (Anzahl N)	3	2	0	17	7	3	0,958
Entbindung < 32. SSW (Anzahl N)	29	3	0	54	7	6	0,076

N = Anzahl an Patientinnen

SSW = vollendete SSW

\*für bilaterales Notch Gruppe I versus Gruppe II

Betrachtet man die Ursachen für die frühzeitige Entbindung (vollendete 28. SSW) so wurden sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II keine Patientin wegen IUGR, Präeklampsie oder HELLP-Syndrom entbunden. Lediglich eine Patientin aus Gruppe I wurde wegen vaginaler Blutungen mit Verdacht auf Abruption placentae vor der 28. SSW entbunden. Eine Entbindung im Zeitraum vollendete 28.-32. SSW fand in Gruppe I bei einer Patientin wegen Plazentainsuffizienz statt. In Gruppe II wurde eine Patientin wegen HELLP-Syndrom, eine weitere Patientin wegen Abruption placentae und 3 weitere Patientinnen wegen Plazentainsuffizienz vorzeitig entbunden. Bei allen anderen Patientinnen die vor der 32. SSW entbunden wurden lagen andere Komplikationen wie z. B. Zervixinsuffizienz oder vorzeitige Wehentätigkeit vor.

Tabelle 9: Darstellung des Zusammenhangs von Wachstumsrestriktion und Notching in Gruppe II

	kein Notch	unilateraler Notch	bilateraler Notch
ein Kind IUGR < 10. Perzentile (Anzahl N)	155	15	10
ein Kind IUGR < 3. Perzentile (Anzahl N)	81	12	6
beide Kinder IUGR < 10. Perzentile (Anzahl N)	39	4	5
beide Kinder IUGR < 3. Perzentile (Anzahl N)	4	1	1

N = Anzahl der Patientinnen

Insgesamt wurden in Gruppe II 180 Patientinnen von einem Kind bzw. 48 Patientinnen von zwei Kindern unterhalb der 10. Wachstumsperzentile entbunden. Bei 99 Patientinnen lagen mindestens ein Kind und bei 6 Patientinnen sogar beide Kinder unterhalb der 3. Wachstumsperzentile (IUGR < 3. Perzentile). 5,6% der Patientinnen, die mindestens ein Kind < 10. Wachstumsperzentile entbanden, hatten ein bilaterales Notch. Von den 99 Patientinnen, die ein Kind < 3. Perzentile entbanden, hatten 6,1% der Patientinnen ein bilaterales Notch. 31,3% der Patientinnen, die vor der 28. SSW entbunden haben, hatten ein und 15,6% sogar zwei Kinder, die mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Wachstumsperzentile lagen. Keine der Patientinnen, die vor der 32. SSW entbunden haben, entwickelte eine Präeklampsie.

Vergleicht man die Ergebnisse über die Häufigkeit eines bilateralen Notch bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften mit Angaben in der Literatur, so zeigen sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit (Abbildung 8). Während sich bei Zwillingschwangerschaften nur bei 3,3-5,5% in der 20. SSW ein bilaterales Notch findet, ist dies bei Einlingen in 12-16% beschrieben, d.h. ein bilaterales Notch kommt bei Einlingsschwangerschaften 3-4 mal häufiger vor.

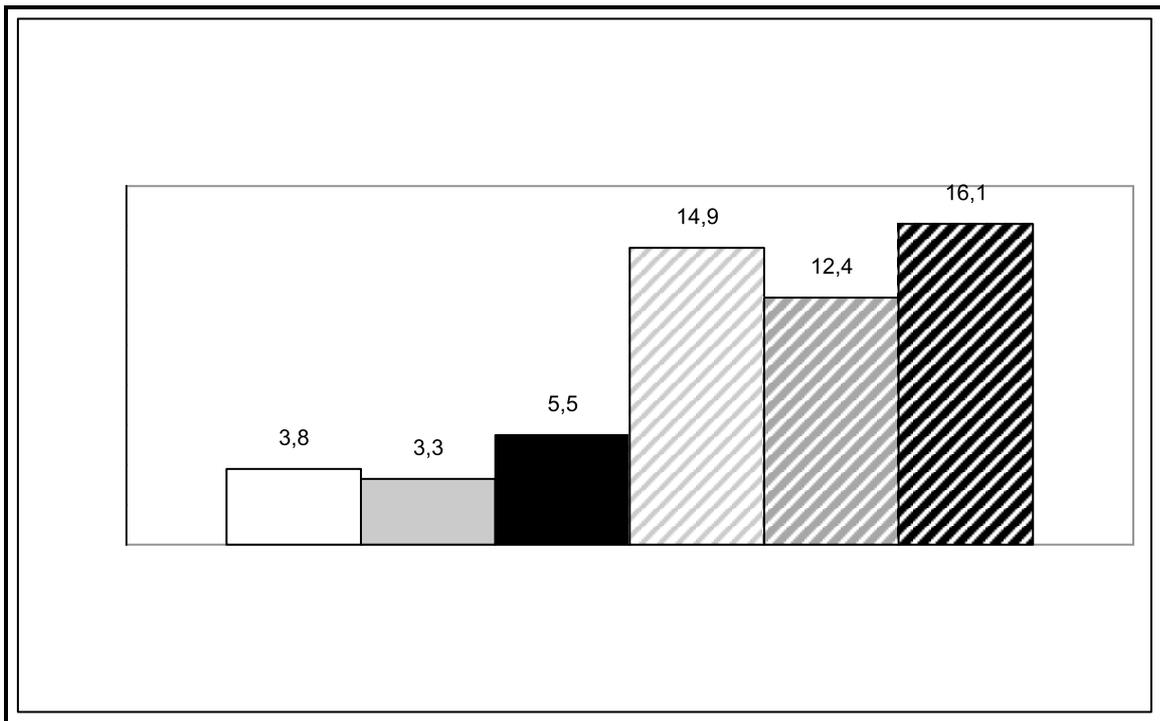


Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeiten des bilateralen Notch im zweiten Trimenon von Zwillingsschwangerschaften aus unserer Untersuchung mit denen von Einlings- und Zwillingsschwangerschaften anderer Arbeitsgruppen

Bei der getrennten Betrachtung von High-Risk- und Low-Risk-Kollektiven bezüglich eines bilateralen Notch setzen sich die Unterschiede zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften fort. Die Studie von Coleman et al. (2000) betrachtete ein Risikokollektiv (High-Risk für Präeklampsie und/oder SGA). Zimmermann et al. (1997) teilte sein Kollektiv in ein Low-Risk- und ein High-Risk-Kollektiv ein. In seiner veröffentlichten prospektiven Studie über Einlingsschwangerschaften zeigte sich in der High-Risk-Gruppe (21.-24. SSW) mit 17,6% signifikant häufiger ein bilaterales Notching als in der Low-Risk-Gruppe (8%). Im Gegensatz dazu teilten wir unsere Studiengruppe retrospektiv in ein Low-Risk- (Gruppe I) und ein High-Risk-Kollektiv (Gruppe II) ein. Die nachfolgende grafische Darstellung (Abbildung 9) zeigt den Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse aus der 20.-24. SSW (Gruppe I (Low-Risk): 2,2% und Gruppe II (High-Risk): 6,4%) mit den zuvor beschriebenen Studien, d.h. ein bilaterales Notch war in unserem High-Risk-Kollektiv 3 mal häufiger als in unserem Low-Risk-Kollektiv.

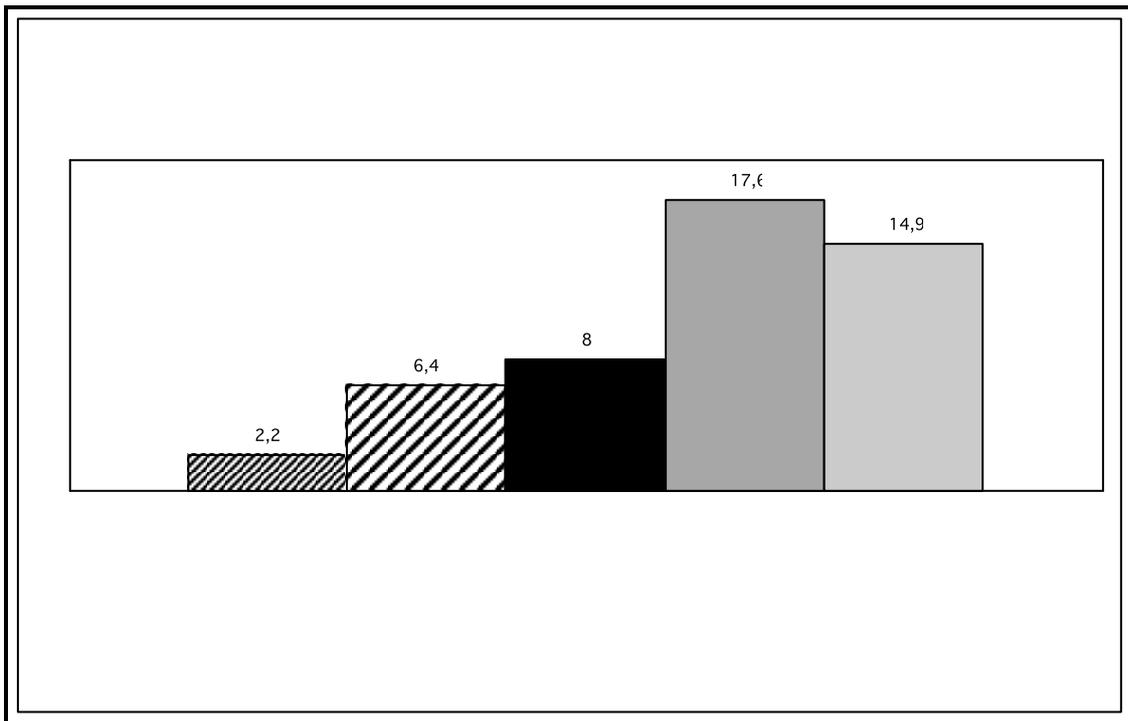


Abbildung 9: Häufigkeit eines bilateralen Notches im II. Trimenon in Low- und High-Risk-Kollektiven bei Einlingen (Zimmermann et al., 1997 und Coleman et al., 2000) und Zwillingen

Es zeigt sich bei Zwillingsschwangerschaften, sowohl im Gesamtkollektiv als auch nach Aufteilung in ein Low-Risk- und ein High-Risk-Kollektiv, deutlich seltener ein bilaterales Notch als Ausdruck eines erhöhten placentaren Widerstandes im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften. Diese Beobachtung ist in Analogie zu den niedrigeren Widerstandsindizes RI und PI bei Zwillingsschwangerschaften, verglichen mit Einlingsschwangerschaften.

## 6. Diskussion

In den letzten Jahren wurden Geburtshelfer zunehmend häufig mit Zwillingschwangerschaften konfrontiert. Dies liegt einerseits an dem steigenden mütterlichen Alter und andererseits an der zunehmenden Anzahl assistierter Reproduktionen (Allen et al., 2006). Durch die ovarielle Hormonstimulation im Rahmen von Fertilitätstherapien und das steigende mütterliche Alter ist die Inzidenz an Mehrlingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften um das zwanzigfache der natürlichen Inzidenz gestiegen (Bielfeld und Krüssel, 1998). Die European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) veröffentlichte 2006, dass 23,2% aller erfolgreichen IVF und ICSI Schwangerschaften Zwillingschwangerschaften sind (Andersen et al., 2006). In den USA waren 2001 in Folge der stetig steigenden Anzahl assistierter Reproduktionen erstmalig mehr als 3% aller Geburten Mehrlingsgeburten (Martin et al., 2002). Zwillingschwangerschaften sind verglichen mit Einlingsschwangerschaften durch häufiger auftretende präpartale Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie (6,4% vs. 1,9%), SIH (3,5% vs. 1,1%), HELLP-Syndrom (0,9% vs. 0,2%) oder fetofetales Transfusionssyndrom besonders gefährdet und werden deshalb als Risikoschwangerschaften in der Schwangerschaftsvorsorge behandelt (Sibai et al., 2000). Auch wenn jede Zwillingschwangerschaft aufgrund der gegenüber Einlingen erhöhten Inzidenz an Komplikationen als generelle Risikoschwangerschaft betrachtet wird, ist eine weitere Risikoabstufung der Zwillingschwangerschaften sinnvoll (Rao et al., 2004), um eine suffiziente Schwangerenvorsorge zu erreichen und somit die maternale und fetale Morbidität und Mortalität von Zwillingschwangerschaften zu senken. Zur Realisierung dieses Ziels ist eine Identifizierung von Zwillingschwangerschaften mit höherem Risiko und somit eine Unterscheidung innerhalb der Zwillingschwangerschaften in Low-Risk- bzw. High-Risk-Schwangerschaften sinnvoll. High-Risk-Patientinnen muss dann eine noch engmaschigere Schwangerschaftsvorsorge zuteil werden. Low-Risk-Patientinnen hingegen können weiterhin mit Hilfe der routinemäßigen Untersuchungen betreut werden. Der Zusammenhang zwischen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und dem gehäuften Auftreten von Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsrestriktion und vorzeitiger Plazentalösung ist gut dokumentiert (Sibai et al., 2000).

Die gezielte Ultraschalldiagnostik und die Dopplersonografie fetomaternaler Gefäße sind ein wesentlicher Bestandteil der erweiterten Schwangerschaftsvorsorge. So kann unter Zuhilfenahme von Normogrammen das intrauterine Wachstum der Feten per Ultraschall beurteilt und Wachstumsretardierungen rechtzeitig erkannt werden (Cohen et al., 1997).

Die Dopplersonografie bietet als weitgehend standardisierte und nichtinvasive Methode die Möglichkeit der Beurteilung von Physiologie und Pathophysiologie der uterofetoplazentaren Hämodynamik im Schwangerschaftsverlauf (Ertan et al., 2001). Sie hat sich in der Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen in der Betreuung von Einlingsschwangeren bereits international durchgesetzt (Benedetto et al., 1998). Mit der Einführung des Farbdopplers und der Definition eines frühdiastolischen Notch als pathologisches Blutflussmuster der uterinen Arterien verbesserte sich die Vorhersagekraft der Dopplersonografie weiterhin signifikant (Bower et al., 1993). Die Sensitivität bezüglich Präeklampsie (77%) bzw. IUGR (32%) ist mittels Beurteilung der uterinen Blutflusskurven bei Einlingsschwangerschaften ausgesprochen gut (Harrington et al., 1996, Papageorghiou et al., 2001).

Im normalen Schwangerschaftsverlauf unterliegen die Spiralarterien des Endometriums bis zur Umwandlung in uteroplazentare Gefäße des Plazentabetts einer komplexen Folge von morphologischen Veränderungen (Brosens et al., 1967). Am Ende des ersten Trimenons kommt es zur Invasion von Trophoblastzellen in die muskuloelastische Media der Spiralarterien und damit in das uterine Endstromgebiet (Funk, 2001). Die Trophoblasten betten sich in die Gefäßwand der Spiralarterien, ersetzen das Endothel und dringen bis in die Media bzw. die Tunica externa der Gefäßwand vor (Pijnenborg, 1996). In Folge dessen wandeln sich die kleinen Spiralarterien in weit gestellte Gefäße mit trichterartiger Dilatation und niedrigen Widerständen sowie hoher Compliance um, die unabhängig von der mütterlichen vasomotorischen Aktivität agieren (Brosens et al., 1967). Diese vaskuläre Transformation der Uteruswand ist zur Sicherstellung eines erhöhten Blutbedarfs im intervillösen Raum im Verlauf einer Schwangerschaft notwendig. Die Dilatation der Spiralarterien führt zu einer Zunahme der diastolischen Flussgeschwindigkeiten und somit zur Reduktion des peripheren Widerstands (Drews, 1993).

Pijnenborg et al. (1991) wiesen bei Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und IUGR eine mangelnde endo- und perivaskuläre Invasion der Trophoblasten in die Spiralarterien nach. Andere Arbeitsgruppen bestätigten die Theorie, dass bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen in 50-70% der Spiralarterien zwar eine Trophoblastinvasion

stattgefunden hatte, sich diese jedoch lediglich in der Dezidua und nicht in den myometralen Anteilen der Gefäßwand befand (Meekins et al., 1994). Folge einer mangelhaften Trophoblastinvasion ist ein verminderter Blutfluss zur uteroplazentaren Einheit mit konsekutiver Freisetzung von zirkulierenden Faktoren und entsprechender Alteration des Endothels (Goldman-Wohl und Yagel, 2002). Das Fehlen einer ausreichenden Trophoblastinvasion ist bei Einlingsschwangerschaften dementsprechend nachweislich mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, SIH und Abruptio placentae verbunden (Sheppard et Bonnar, 1981).

Die Dopplersonografie der uterinen Gefäße ermöglicht die nicht-invasive Beurteilung und Überwachung der uteroplazentaren Zirkulation. Eine physiologische Trophoblastinvasion mit konsekutiver Weitstellung des uteroplazentaren Endstromgebiets lässt sich dopplersonografisch durch eine Reduktion des peripheren Widerstands in den Aa. uterinae nachweisen (Schulman et al., 1986). Störungen in der Plazentation äußern sich u.a. in veränderten bzw. erhöhten Dopplerindizes der A. uterina (Madazli et al., 2003) und finden sich gehäuft bei Präeklampsie und anderen hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft. Prefumo et al. (2004) konnten histologisch einen signifikanten Unterschied in der Trophoblastinvasion der dezidualen Gefäßwände von High- und Low-Risk Patientinnen nachweisen. Sie beobachteten, dass im ersten Trimenon der Anteil der endovaskulären Trophoblastinvasion in Schwangerschaften mit niedrigem Resistance-Index signifikant höher war (49%), als bei Schwangerschaften mit höherem Resistance-Index (34%). Hollis et al. (2003) beschrieben in ihrer Untersuchung von Einlingsschwangerschaften im I. Trimenon eine negative Korrelation zwischen uterinem Flusswiderstand sowie diastolischem Notch und dem resultierenden Geburtsgewicht. Die Arbeitsgruppe um Nicolaides hat in zwei Studien die Dialektik einer gestörten Plazentation und Schwangerschaftspathologien anhand von PI und Notch in den uterinen Gefäßen beschrieben. Es wurden die uterinen Flussgeschwindigkeiten bzw. das Vorhandensein eines diastolischen Notchings im zweiten Trimenon sowohl mittels transabdominalen (Albaiges et al., 2000), als auch mittels transvaginalem (Papageorghiou et al., 2001) Ultraschall untersucht. Beide Untersuchungen zeigten eine ähnlich hohe Sensitivität des bilateralen Notchings (64,3%) bzw. des erhöhten PI der uterinen Arterien (69%) in der Prädiktion von Präeklampsie kombiniert mit IUGR bei Einlingsschwangerschaften. Die screen-positiv Rate lag jedoch mit 9,3% für bilaterales Notching versus 5,1% für einen erhöhten PI höher. Die höchste Sensitivität für Präeklampsie kombiniert mit IUGR fand sich bei der Definition eines pathologischen Ergebnisses aufgrund eines erhöhten PI und/ oder eines bilateralen Notchings mit 83,3% und einer screen-positiven

Rate von 11,9%. Patientinnen mit erhöhtem PI in den uterinen Arterien zeigten ein 6-fach erhöhtes Risiko für schwere Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie oder IUGR. Harrington et al. (1996) untersuchten prospektiv die Detektion von Risikoschwangerschaften mittels bilateralem Notch in einem unselektionierten Einlingskollektiv. In dieser Studie stellten sie den Zusammenhang einer gestörten uteroplazentaren Perfusion und einem persistierenden bilateralen Notch dar und unterstrichen damit den Nutzen der Dopplersonografie in der erweiterten Schwangerschaftsvorsorge zu Früherkennung von Risikoschwangerschaften. Patientinnen mit normalen uterinen Dopplerflusskurven bildeten ein Low-Risk-Kollektiv, das nur in <1% eine Präeklampsie entwickelte. Währenddessen lag die Sensitivität für ein bilaterales Notch bezogen auf die Prädiktion von Präeklampsie und SGA bei 55% bzw. 21,8% und in Kombination mit Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW sogar bei 81,2% für Präeklampsie und 57,6% für die Entwicklung einer Wachstumsrestriktion.

Zimmermann et al. (1997) verglichen in einer prospektiven Einlingsstudie Patientinnen, die aufgrund der Anamnese High-Risk für Präeklampsie und IUGR waren, mit Low-Risk-Patientinnen und wiesen die Überlegenheit einer Kombination verschiedener Dopplerparameter der A. uterina wie PI, RI und Notch im Vergleich zum Gebrauch nur einer dieser Parameter nach. Einschlusskriterien in die High-Risk Gruppe dieser Studie waren z.B. ein präexistenter Hypertonus und familiär erhöhtes Risiko für Präeklampsie. Patientinnen aus dem High-Risk Kollektiv hatten bei Auftreten nur eines pathologischen Dopplerparameters (erhöhter PI oder RI oder bilateraler Notch) bereits ein vierfach und bei Kombination von pathologisch erhöhtem PI, pathologischem RI und bilateralem Notch sogar ein siebenfach erhöhtes Risiko für Präeklampsie oder Wachstumsrestriktion. Die Inzidenz einer Präeklampsie und/ oder IUGR lag mit normalen Dopplerbefunden bei 8,3%, währenddessen sie im Falle einer Kombination von pathologischen PI, pathologischem RI und bilateralem Notch bei 58,3% lag. Coleman et al. (2000) untersuchten ebenfalls Schwangere die High-Risk für Präeklampsie und/ oder SGA-Babys waren und fanden in dieser Gruppe den höchsten Nutzen für die uterine Dopplersonografie im Vergleich zum Low-Risk-Kollektiv. So zeigte ein bilaterales Notching im High-Risk-Kollektiv dieser Studie eine Sensitivität von 69% für schwere Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie bzw. SGA-Babys vs. 29% bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Die Dopplersonografie ermöglicht somit sowohl die intrauterine Überwachung des Feten, als auch die Beurteilung maternaler Blutgefäße. Bisher wurden zur Beurteilung von

Dopplersonografien der A. uterina in der Betreuung von Zwillingsschwangerschaften Normogramme für Einlinge verwendet (Yu et al., 2002).

In unserer Untersuchung wurden Normogramme für die Widerstandsindizes PI und RI für die A. uterina für unkomplizierte Zwillingsschwangerschaften erstellt und diese mit etablierten Normogrammen für die Widerstandsindizes PI und RI der A. uterina für normale Einlingsschwangerschaften verglichen (Gembruch, 1991).

Ziel war die Definition von Normwerten der uterinen Perfusion speziell für Zwillinge, um dopplersonografisch in der Plazentation gestörte und somit gefährdete von ungefährdeten Schwangerschaften zu unterscheiden. Dafür werden Referenzwerte bzw. Normalwerte bei physiologischen Strömungsverhältnissen benötigt (Erz et al., 1998). Mithilfe von Normogrammen können Messwerte in Hinblick auf einen unauffälligen oder auffälligen Schwangerschaftsverlauf eingeordnet werden, indem man sich an Schwellenwerten orientiert.

Wir haben erstmalig an einem großen Kollektiv mit normalem Schwangerschafts-Outcome Zwillingnormkurven für die A. uterina erstellt und konnten zeigen, dass analog zu den uterinen Widerstandsindizes bei Einlingen die Widerstandsindizes im Schwangerschaftsverlauf nahezu parallel abfallen. Im Hinblick auf unsere Untersuchung stellt das obere 95%-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden für den PI oder RI von Zwillingsschwangeren den entscheidenden Schwellenwert da. Bei der Interpretation unserer Normogramme gilt es zu berücksichtigen, dass es sich um lineare Regressionsgeraden der gemessenen Normwerte handelt. Für jede Regressionsgerade steht jeweils eine mathematische Gleichung zur Verfügung, anhand dieser mathematischen Formel fehlende Messungen berechnet werden konnten.

Geburtshelfer können sich an den Normogrammen der Widerstandsindizes PI und RI für Zwillingsschwangerschaften orientieren. Anhand dieser Normkurven und den dazugehörigen Daten ist es auch für die Schwangerschaftsvorsorge von Zwillingsschwangeren möglich, Patientinnen in High-Risk-Kollektive und Low-Risk-Kollektive einzuteilen. Diese Möglichkeit stellt für die antenatale Überwachung von Zwillingsschwangeren einen deutlichen Fortschritt dar. Da die Datenbasis unserer Untersuchung der einer Querschnitt- und nicht einer Längsschnittstudie entspricht, ist bei dem hier gewählten Vorgehen die Beurteilung einer Veränderung im Rahmen einer Wiederholungsmessung nicht möglich gewesen.

Es zeigte sich in unserer Untersuchung, analog zu normalen Einlingsschwangerschaften, sowohl ein sinkender Pulsatility-Index (Abbildung 3) als auch ein sinkender Resistance-Index (Abbildung 4) der A. uterina bei normalen Zwillingschwangerschaften zwischen dem II. Trimenon und dem Geburtstermin. Es fand sich also eine negative Korrelation der uterinen Widerstandsindizes PI und RI und dem Schwangerschaftsalter. In unserer Untersuchung wurde auf eine Unterteilung von mono- bzw. dichorialen Zwillingen verzichtet, da Yu et al. bereits 2002 in ihrer Studie nachweisen konnten, dass sich keine signifikanten Unterschiede in den Widerstandsindizes der uterinen Gefäße von mono- oder dichorialen Zwillingen zeigen. Eine Ausnahme bilden Zwillingschwangerschaften mit FFTS.

Eine negative Korrelation der uterinen Widerstandsindizes mit dem Schwangerschaftsalter findet sich bei Zwillingschwangeren analog zu den Einlingsschwangeren (Schulman et al., 1986). Dies entspricht auch den Beobachtungen bei Einlingsschwangerschaften anderer Arbeitsgruppen (Bower et al., 1992; Paretti et al., 2003).

Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle und der linearen Regressionsgerade für den PI bzw. RI der A. uterina von Einlingen und Zwillingen zeigten sich niedrigere Widerstandsindizes für Zwillingschwangerschaften als für Einlingsschwangerschaften. Unsere Untersuchung bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen mit bisher sehr kleinen Fallzahlen. Rizzo et al. (1993) untersuchten in einer Studie mit 96 unselektionierten Zwillingschwangerschaften den Widerstandsindex RI der A. uterina im Zeitraum 20.-24. SSW. Sie fanden signifikant niedrigere Resistance Indizes bei Zwillingschwangeren als bei Einlingsschwangeren und vermuteten niedrigere Gefäßwiderstände in der uterinen Zirkulation aufgrund einer ausgeprägteren Trophoblasteninvasion in das uteroplazentare Gefäßbett durch das Vorhandensein zweier Plazentae. Sie fanden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten uterinen Widerstandsindizes bei Zwillingschwangerschaften und dem Auftreten einer Präeklampsie oder SIH und stellten somit den Nutzen der uterinen Dopplerindizes zur Beurteilung einer Zwillingschwangerschaft in Frage (Rizzo et al., 1993). Geipel et al. (2002) untersuchten in einer retrospektiven Studie 256 dichoriale Zwillingschwangerschaften im zweiten Trimenon bezüglich der Vorhersage für Präeklampsie, IUGR und Diskordanz des Geburtsgewichts anhand uteriner Blutflussprofile. Dazu wurden der RI und das Vorhandensein eines Notches ausgewertet und anschließend mit Einlingsnormkurven und intern erstellten Zwillingsnormkurven verglichen. Sie beobachteten eine Verbesserung der Sensitivität durch die Anwendung von speziellen Zwillingsnormkurven anstelle von Einlingsnormkurven (36,4% vs. 18,2% für Präeklampsie). Yu

et al. (2002) untersuchten in ihrer Studie 360 Zwillingsschwangerschaften in der 22.-24. SSW mittels transvaginaler Dopplersonografie und fanden ebenfalls niedrigere Widerstandsindizes für den PI der A. uterina im Vergleich zu Einlingen. Sie beschrieben auch, dass sich keine signifikanten Unterschiede in den Widerstandsindizes beim Vergleich von monochorialen zu dichorialen Zwillingsschwangerschaften zeigen. Savvidou et al. (2001) fanden in ihrer Untersuchung keine Unterschiede in der Präeklampsie-Rate von mono- bzw. dichorialen Zwillingen (9,4% vs. 7,3%). Die Sensitivität für Präeklampsie bei erhöhten Widerstandsindizes lag in der Arbeitsgruppe von Yu et al. (2002) für Einlinge bei 41%, für Zwillinge allerdings bei nur 33%. Ebenso lag die Sensitivität für IUGR bei Einlingen mit 19% über der Sensitivität von Zwillingsschwangerschaften mit nur 6% bzw. 10% für ein bzw. zwei betroffene Feten.

Eine geringere Sensitivität der Prädiktion von Präeklampsie und IUGR im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften findet sich auch in der von Geipel et al. (2002) veröffentlichten Studie. Die Sensitivität für die Prädiktion einer Präeklampsie bei Zwillingsschwangerschaften mit Hilfe von uterinen Dopplermessungen betrug hier 36,4%. Für die Entwicklung einer IUGR bei Zwillingen lag die Sensitivität bei 24%. Im Vergleich dazu betrug die Sensitivität des uterinen Doppler bei Einlingen bezüglich einer Präeklampsie 77% und für die Entstehung einer IUGR bei 32% (Harrington et al., 1996). Die Arbeitsgruppe um Papageorghiou (2001) fand bei Einlingsschwangerschaften im Vergleich dazu jedoch nur eine Sensitivität von 41% für Präeklampsie und 16% für die Entstehung von Wachstumsretardierungen. Ähnliche Ergebnisse berichten Albaiges et al. (2000) mit einer Sensitivität von 45% für Präeklampsie und 22% für die Entstehung einer IUGR. Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Arbeitsgruppen liegt in den Unterschieden im Studiendesign. So unterscheiden sich alle dargestellten Studien in der Auswahl der Patientenkollektive (Risikokollektiv ja/nein), dem Untersuchungszeitpunkt (SSW) sowie der Definition der Normwerte und des Outcomes. Im Mittel wird die Sensitivität pathologischer uteriner Blutflussmuster im Hinblick auf die Erfassung einer Präeklampsie mit 50-60% und für IUGR mit 30-40% angegeben. Damit ist die Sensitivität uteriner Dopplermessungen bei Zwillingsschwangerschaften deutlich geringer als bei Einlingsschwangerschaften. Ebenso ist der negative Vorhersagewert bei Zwillingen mit 94% für Präeklampsie und 85% für IUGR (Geipel et al., 2002) niedriger als bei Einlingen mit 99% für Präeklampsie und 92% für IUGR (Harrington et al., 1996). Das bedeutet, fetale und maternale Komplikationen können trotz normaler uterine Blutflussprofile deutlich häufiger auftreten.

Die Arbeitsgruppe um Chen et al. (1998) untersuchte bei 36 Zwillings- und 99 Einlingsschwangerschaften den Einfluss der Plazentalokalisation auf den PI der uterinen Arterien und verglich die Einlings- und Zwillingswerte im Schwangerschaftsverlauf. Sie beschrieben bei Zwillingschwangerschaften verglichen mit Einlingsschwangerschaften einen rascheren Abfall des PI mit ansteigendem Gestationsalter sowohl bei ipsi- als auch bei kontralateralem Plazentasitz. Diese Beobachtung des steileren Abfalls der Widerstandsindizes im Schwangerschaftsverlauf konnten wir anhand unserer Untersuchung nicht bestätigen. Der Abfall der Widerstandsindizes PI und RI verläuft im Schwangerschaftsverlauf bei Zwillingen (Abbildung 5 und Abbildung 6) nahezu parallel zum Abfall derselben Widerstandsindizes bei Einlingen.

Die Verwendung spezieller Zwillingsnormkurven ermöglicht eine risikoadaptierte Betreuung und vermeidet die falsch negative Einstufung als Low-Risk-Patientin bei einem Teil der Schwangeren. Auch wenn über die Signifikanz beim Vergleich der linearen Regressionsgeraden keine Aussage gemacht werden kann, erscheint der Anteil der Zwillingschwangeren, der unter Verwendung von Einlingsnormkurven fälschlicherweise als unauffällig in Bezug auf gemessene dopplersonografische Werte (oberes 95%-Konfidenzintervall für Einlinge) eingestuft würden, nicht unerheblich (siehe Abbildung 7).

Wäre das obere 95%-Konfidenzintervall der Einlingsnormkurven der A. uterina von Gembruch (1991) in unserem Kollektiv als cut-off des PI benutzt worden, wären nur 1,2% des Gesamtkollektivs als screen-positiv aufgefallen.

Als weiterer Parameter zur Prädiktion von Schwangerschaftspathologien aufgrund einer gestörten Plazentation wird in der Literatur die subjektive Beurteilung uteriner Blutflussmuster auf das Vorhandensein eines Notches beschrieben. So untersuchte die Arbeitsgruppe um Kurdi et al. (1998) 1022 Einlingsschwangere aus einem unselektionierten Kollektiv in der 19.-21. SSW. In dieser Studie wurde neben dem Resistance-Index auch das Vorhandensein eines Notchings und dessen Vorhersagekraft auf mögliche Schwangerschaftspathologien wie Präeklampsie und IUGR beurteilt. 77% aller Patientinnen wiesen keine auffälligen uterinen Dopplerindizes auf. Insgesamt 12,4% der Schwangeren aus diesem Kollektiv wiesen ein bilaterales Notching auf. Während die Spezifität für ein bilaterales Notch bezüglich einer Präeklampsie bei 88,7% bzw. für IUGR < 5. Perzentile bei 36,8% lag, betrug der negative Vorhersagewert (NPV) für die Präeklampsie 99% und für IUGR < 5. Perzentile 96%. Ein bilaterales Notching in diesem Schwangerschaftszeitraum

kam signifikant häufiger bei Schwangerschaften mit Komplikationen wie Präeklampsie, IUGR, vorzeitiger Plazentalösung und IUFD vor. Die Arbeitsgruppe bezeichnete demzufolge Einlingsschwangerschaften mit normalen uterinen Blutflussmustern in der 20. SSW als Low-Risk-Kollektiv. 2004 untersuchten ebenfalls Kurdi et al. den Effekt der Normalisation uteriner Blutflussmuster im Verlauf der Schwangerschaft. Sie verglichen ein Studienkollektiv von 49 Einlingsschwangerschaften mit pathologischen uterinen Dopplerflusskurven mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 730 Schwangeren mit normalen uterinen Dopplerflusskurven und stellten fest, dass eine verzögerte Normalisierung des uterinen Blutflussmusters ebenso wie ein persistierender Notch mit einem signifikant erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. IUGR und Abruption placenta einherging. Sie empfahlen folglich für diese Patientinnen mit pathologischen uterinen Dopplerflusskurven in der 19-21. SSW serielle uterine Dopplersonografien. Patientinnen mit persistierendem bilateralem Notch in der 24.-26. SSW zeigten in dieser Untersuchung die schlechtesten fetalen und maternalen Outcomes.

Zimmermann et al. (1997) unterteilten ein Gesamtkollektiv von 347 Patientinnen (Einlingsschwangere) aufgrund der Anamnese in ein Low-Risk- (n=172) und ein High-Risk-Kollektiv (n=175). Während im High-Risk-Kollektiv bei 17,6% ein bilaterales Notching nachweisbar war, fand sich dies im Low-Risk-Kollektiv lediglich bei 8%. 31,3% der Patientinnen mit bilateralem Notch aus dem High-Risk-Kollektiv entwickelten eine Präeklampsie und/ oder eine IUGR und nur 9,9% dieser Patientinnen hatten ein unauffälliges Outcome (P=0,007). Coleman et al. (2000) gaben die Häufigkeit eines bilateralen Notchings in der 22.-24. SSW in einem aufgrund der Anamnese als High-Risk eingestuften Kollektiv von 116 Einlingsschwangeren mit 14,9% an. Yu et al. (2002) untersuchten Zwillingschwangerschaften und gaben die Häufigkeit des Auftretens eines bilateralen Notch (22.-24. SSW) in ihrem Kollektiv mit 3,3% an. In der von Geipel et al. (2002) publizierten Studie von Zwillingschwangerschaften fand sich in der 19.-25. SSW bei 5,5% der untersuchten Schwangeren ein bilaterales Notching. Der NPV für die Entwicklung einer Präeklampsie lag bezogen auf das alleinige Vorhandsein eines bilateralen Notchings bei 92,6%, für die Entwicklung einer IUGR lag er bei 83,1%. Es zeigten sich somit bei Patientinnen mit bilateralem Notch signifikant mehr Komplikationen. Harrington et al. (1996) beobachteten in einem unselektionierten Kollektiv von 1326 Einlingsschwangeren 214 Schwangere (16,1%) mit einem bilateralem Notching in der 19.-21. SSW. Dieses persistierte in der 24. SSW noch bei 3,6% der Einlingsschwangeren. Die Persistenz eines Notchings im Schwangerschaftsverlauf war mit einem

erhöhten Risiko für die Entwicklung einer IUGR (RR von 5,5) und für die Entwicklung einer Präeklampsie (RR von 40,8) assoziiert.

In unserer Untersuchung von Zwillingsschwangerschaften fanden wir bei 5,6 % der Schwangeren ein uni- und in 2,8 % ein bilaterales Notch. Wir stellten fest, dass sowohl in Gruppe I (96,2%), als auch in Gruppe II (88,3%) die meisten dopplersonografischen Flusskurven kein Notching in der A. uterina zeigen. Da zur Erstellung der Normkurven unser Gesamtkollektiv retrospektiv in eine Gruppe I (Zwillingsschwangere mit unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf) entsprechend einer Low-Risk-Gruppe und eine Gruppe II (Zwillingsschwangere mit pathologischem Schwangerschaftsverlauf) entsprechend einer High-Risk-Gruppe aufgeteilt wurde, erstaunt das Ergebnis im Hinblick auf die Häufigkeit eines bilateralen Notch in unserer Untersuchung nicht. Wir beobachteten im Zeitraum 20.-24. SSW in Gruppe I 2,2% bilaterale Notchings vs. 6,4% in Gruppe II. Diese Häufung von abnormen Blutflussmustern im High-Risk-Kollektiv dokumentierten auch andere Arbeitsgruppen (Coleman et al., 2000). Da Zwillingsschwangerschaften grundsätzlich als Risikoschwangerschaften betrachtet werden, ist ein Vergleich unserer Daten insbesondere mit den Einlingsstudien von Coleman et al. (2000) und Zimmermann et al. (1997) möglich (Abbildung 8), da diese beiden Arbeitsgruppen ebenfalls Risikoschwangerschaften untersuchten. Stellt man Häufigkeit eines bilateralen Notch der High-Risk-Einlingskollektive von Coleman et al. (2000) mit 14,9% und Zimmermann et al. (1997) mit 17,6% unserem Zwillingsschwangerschaften-High-Risk-Kollektiv (6,4%) gegenüber, so zeigt sich ein bilaterales Notch deutlich häufiger bei Einlingsschwangerschaften (Abbildung 8).

Patientinnen mit bilateralem Notch entwickelten in unserer Untersuchung in 9,5% eine Präeklampsie, in 5,6% eine IUGR < 10. Perzentile, in 9,5% ein FFTS, in 42,9% einen vorzeitigen Blasensprung, in 23,8% vorzeitige Wehen bzw. eine Zervixinsuffizienz, in 9,5% einen Gestationsdiabetes und in 4,8% vaginale Blutungen. Nur 0,8% unserer Patientinnen mit bilateralem Notch hatten ein normales Outcome. Die Sensitivität eines bilateralen Notch für die Entwicklung einer Präeklampsie lag in unserer Untersuchung bei 20% und für IUGR < 3. Perzentile bei 14,3%. Sie lag damit unterhalb der Sensitivität für Einlingsschwangerschaften. Die Spezifität für ein bilaterales Notching in Bezug auf die Entwicklung einer Präeklampsie lag bei 94,4%. Die Spezifität für die Entbindung von einem oder zweier Kinder < 3. Wachstumsperzentile (IUGR) lag bei 95,4%. Der negative Vorhersagewert (NPV) für die

Entwicklung einer Präeklampsie lag allerdings mit 99% ebenso hoch wie bei Einlingen (Harrington et al., 1996). Der NPV für die Entbindung eines oder zweier Kinder < 3. Wachstumsperzentile stellte sich mit 87% niedriger als der NPV für Einlinge dar (Kurdi et al., 1998). Carbillon et al. (2004) beobachteten in einer prospektiven Studie von 263 unselektierten Einlingsschwangerschaften das Verschwinden eines Notch von der 12.-14. SSW bis zur 22.-24. SSW in 40% der Fälle. Sie beschrieben einen hohen negativen Vorhersagewert insbesondere im Falle der Persistenz eines bilateralen Notchings in der 22.-24. SSW was nachfolgende Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Abruption placentae, etc. betraf, während das durchschnittliche Geburtsgewicht der betroffenen Kinder signifikant sank.

Unsere Daten für Zwillinge bestätigen, dass Schwangerschaften mit einem persistierenden bilateralen Notching in der 20.-24. SSW oder sogar einer weiteren Persistenz des Notchings im späteren Schwangerschaftsverlauf ein absolutes Hochrisikokollektiv repräsentieren.

Bei Einlingsschwangerschaften und Zwillingsschwangerschaften stellen sich die Widerstandsindizes PI und RI, im Vergleich zur alleinigen Beobachtung des Notch, als geeignetere Parameter zur Einteilung einer Patientin in ein High- oder Low-Risk-Kollektiv dar (Gosh et al., 2006). Dies liegt daran, dass die qualitative Beurteilung des Notchings (ja/nein) eine primär subjektive Beurteilung ist, währenddessen die quantitative Beurteilung der Widerstandsindizes eine objektive Reproduzierbarkeit darstellt (Zimmermann et al., 1997). Die meisten Studien empfehlen eine Kombination beider Parameter, da hier die höchste Sensitivität für Präeklampsie und IUGR erreicht wird.

Eine Kombination aus der Verwendung spezieller Zwillingsnormkurven und der Erfassung eines uterinen Notchings ist unserer Untersuchung nach in der Schwangerschaftsvorsorge von Zwillingen sinnvoll, da bei Verwendung eines alleinigen Parameters oder der Orientierung an Einlingsnormkurven eine geringere Sensitivität in der Erfassung von High-Risk-Patientinnen die Folge wären.

## 7. Zusammenfassung

In der Betreuung von Risikoschwangerschaften stellt die fetomaternale Dopplersonografie schon seit vielen Jahren einen wichtigen Bestandteil der erweiterten Schwangerschaftsvorsorge dar.

Aus 1484 Einzelmessungen unkomplizierter Zwillingschwangerschaften wurden Normkurven der Arteria uterina für Zwillingschwangerschaften (17.-38. Schwangerschaftswoche) für den Pulsatility Index (PI) und Resistance Index (RI) erstellt. Die Regressionsgeraden verlaufen sowohl für den Pulsatility Index als auch für den Resistance Index in einer negativen Korrelation zum Schwangerschaftsalter.

Der Vergleich der neu angefertigten Normkurven der Arteria uterina für Zwillingschwangerschaften mit den Normkurven für Einlingsschwangerschaften (Gembruch, 1991) zeigte signifikant niedrige Indizes bei Zwillingen zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft. Normkurven für Einlinge und Zwillinge verlaufen nahezu parallel. Wir konnten zeigen, dass bei der Verwendung von Einlingsnormkurven anstelle der Zwillingsnormkurven ein Anteil von Patientinnen fälschlich als low-risk klassifiziert würde.

Es wurde eine subjektive Beurteilung der Blutflusskurve auf das Vorhandensein eines Notchings durchgeführt und festgestellt, dass dieses bei Zwillingschwangerschaften ca. 3-4 mal seltener auftritt als bei Einlingsschwangerschaften. Es zeigt sich allerdings ebenso wie bei Einlingsschwangerschaften, dass ein bilaterales Notching signifikant häufiger bei Schwangerschaften mit Entwicklung von Komplikationen auftritt.

Zur Evaluation der neu erstellten Normkurven bezüglich ihrer Sensitivität für Präeklampsie und Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) ist eine prospektive Untersuchung bei Zwillingen notwendig.

## 8. Literaturverzeichnis

Aardema MW, De Wolf BTHM, Saro MCS, Oosterhof H, Fidler V, Aarnoudse JG. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of the uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 630-634

Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine artery at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559-564.

Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 220-250

Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21: 1680-1697

Benedetto C, Valensise H, Marozio L. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1005-1011

Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 871-879

Bielfeld P, Krüssel JS. Einfluss der assistierten Reproduktion auf die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologe* 1998; 31: 203-208

Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and colour Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78-83

Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as a part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 989-994

Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 261-265

Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93: 569-579

Carbillon L, Uzan M, Largiellere C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, Pharizien I, Uzan S. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 381-384

Chen Q, Izumi A, Minakami H, Sato I. Comparative changes in uterine artery blood flow waveforms in singletons and twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 165-169

Cohen SB, Dulitzky M, Lipitz S, Mashiach S, Schiff E. New birth weight nomograms for twin gestation on the basis of accurate gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1101-1104

Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 7-12

De Swiet M. The cardiovascular system. In: Hytten F, Chamberlain G, eds. *Clinical physiology in obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980: 3-42

Deti L, Akiyama M, Mari G. Doppler blood flow in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 587-593

Draper N, Smith H. In: Applied regression analysis, second edition. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore: Wiley & Sons, 1981

Drews U. Entwicklung von Plazenta und Eihäuten. In: Taschenatlas der Embryologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993: 124-126

Ertan AK, Hendrik HJ, Tossounidis I, Schmidt W. Normwerte der fetomaternalen dopplersonografischen Indizes im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft. In: Schmidt W, Kurjak A, eds. Farbdopplersonografie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001: 141

Erz W, Franz HBG, Gonser M. Dopplersonografie des utero- und fetoplazentaren Kreislaufs: Placentallateralität, Normalwerte und Referenzkurven. *Ultrasch Med* 1998; 19:108-113

Faber R, Viehweg B, Burkhardt U. Predictive value of Doppler ultrasound findings in twin pregnancies. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117: 353-357

Funk A. Screening auf Gestose und uteroplazentare Insuffizienz durch Farbdopplersonografie der Aa. uterinae in der Frühschwangerschaft. In: Schmidt W, Kurjak A, eds. Farbdopplersonografie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001: 131

Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541-545

Gembruch U. Doppler-sonografische Untersuchungen von Arterien und Herz des Feten im Rahmen der pränatalen Medizin. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät Bonn, 1991

Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187: 233-238

Gosh G, Breborowicz A, Brazert M, Maczkiewicz M, Kobelski M, Dubiel M, Gudmonsson S. Evaluation of third trimester uterine artery flow velocity indices in relationship to perinatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 551-555

Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 682-685

Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. 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

Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 50-55

Hollis B, Prefumo F, Bhide A, Rao S, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 373-376

Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 339-345

Kurdi W, Fayyad A, Thaku V, Harrington K. Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 20-23

Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta*. 2003; 24: 510-516

Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002; 51: 1-102

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669-674

Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1173-1177

North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 378-386

Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. 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

Paretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 160-165

Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyssen L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-655

Pijnenborg R. The placental bed. *Hypertens Pregnancy* 1996; 15: 7-23

Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004; 19: 206-209

Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 557-76

Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Uterine artery Doppler velocity waveforms in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 978-983

Rovinsky JJ, Jaffin H. Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. I. Blood and plasma volume in multiple pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 1-12

Savvidou MD, Karanastasi E, Scentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 228-231

Schulman H, Fleisher A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1031-1036

Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of uteroplacental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 695-705

Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberts J, McNellis D. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-942

Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanici C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 18-22

Voigt M, Schneider KTM, Jählig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrganges 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: 550-558

Yu CKH, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535-540

Zimmermann P, Eiriö V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 330-338

## 9. Danksagung

Bei allen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Priv. Doz. Dr. med. Annegret Geipel für die Überlassung des Themas und die sowohl menschlich als auch fachlich herausragende Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihr für ihre Fähigkeit, mich sowohl für die Wissenschaft als auch für die klinische pränatale Diagnostik zu begeistern und zu motivieren. Ihre kollegiale Unterstützung, ihre vielen wertvollen Anregungen, ihre ständige Bereitschaft Korrekturen vorzunehmen und zahlreiche Fragen zu beantworten, trugen in entscheidender Weise zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu dürfen und seine freundliche Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Manuela Bogdanow und meiner Freundin Anja von Renesse bedanken, die mir eine wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit waren und mir mit ihrer fortdauernden Hilfsbereitschaft bei immer wieder aufkommenden Fragen geduldig zur Seite standen.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem geliebten Ehemann Andreas, die mir durch ihre grenzenlose Unterstützung diese Arbeit erst ermöglichten und mich durch ihre ständigen Nachfragen motivierten diese Arbeit zu Ende zu bringen. Danke, dass ihr immer für mich da seid.