

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Achim Rody

Erfassung von Gestationsalterdiskrepanzen im
Rahmen des Ersttrimesterscreenings und deren
Auswirkungen auf Geburtsparameter

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Doktorwürde der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Medizin

vorgelegt von

Frau Judith Schäfer

aus

Flensburg

Lübeck, 2019

1. Berichtstatter

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Weichert

2. Berichtstatter

Prof. Dr. rer. nat. Annika Waldmann

Tag der mündlichen Prüfung

28.9.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

28.9.2020

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für Christian

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Physiologie der Schwangerschaftsdauer	3
1.1.1	Grundlagen und Terminologie	3
1.1.2	Einflussfaktoren auf die physiologischen Schwangerschaftsdauer .	5
1.2	Methoden zur Bestimmung des Gestationsalters und des voraussichtlichen Entbindungstermins	6
1.2.1	Die Naegele-Regel	6
1.2.2	Das Gravidarium und moderne Hilfsmittel in Zeiten voranschreitender Digitalisierung	7
1.2.3	Gestationsalterbestimmung anhand biometrischer Kenngrößen .	8
1.2.4	Die Scheitel-Steiß-Länge als frühembryonales Maß des Schwangerschaftsalters	10
1.3	Das Wachstum in der Schwangerschaft	13
1.3.1	Das physiologische Wachstum in der Embryonal- und Fetalperiode	14
1.3.2	Pathologisches Embryonal-/Fetalwachstum	15
1.4	Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel der Arbeit	19
2	Methoden	21
2.1	Studiendesign	21
2.2	Patientenkollektiv	23
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3	Datenerhebung	24
2.4	Verwendete Ultraschallgeräte sowie Bild- und Befunddokumentation . .	25
2.4.1	Verwendete Auswertungssoftware	25

2.5	Berechnung des Δ GA	25
2.6	Auswertung und statistische Analyse	26
2.6.1	Berechnung eines gestationsaltersbereinigten und geschlechtsunabhängigen z-Scores mit Hilfe der Wachstumskurven nach Maršál	26
2.6.2	Regressionsmodelle und Korrelationsanalyse	27
2.6.3	Einflussvariablen als Prädiktoren für die Zielvariable: Vorhersageintervalle	31
2.6.4	Methoden zur Überprüfung der Regressionsmodellannahmen und Verteilungsannahmen	31
3	Ergebnisse	35
3.1	Studienkollektiv	35
3.1.1	Mütterliche Charakteristika	35
3.1.2	Neonatale Charakteristika	36
3.2	Test des z-Scores auf Standardnormalverteilung	41
3.2.1	Quantil-Quantil (Q-Q)-Diagramm	41
3.2.2	Anderson-Darling-Test	42
3.3	Auswirkungen früher GA-Diskrepanzen auf das Geburtsgewicht	43
3.3.1	Gestationsalterdiskrepanzen Δ GA im Studienkollektiv	43
3.3.2	Korrelation zwischen Δ GA und Geburtsgewichts z-Score: Einfache lineare Regression	43
3.3.3	Einflussgrößen auf den z-Score des Geburtsgewichts: Multiple lineare Regression	44
3.4	Einflussfaktoren auf Δ GA in der Frühschwangerschaft	47
3.5	Graphiken und Regressionsdiagnostik zur Überprüfung der Modellannahmen	48
4	Diskussion	55
4.1	Maternale Einflussfaktoren in der Frühschwangerschaft	55
4.2	Prädiktoren für den Geburtsgewichts-z-Score	57
4.2.1	Einfluss maternaler Charakteristika	58
4.2.2	Δ GA	65
4.3	Standards zur exakten Gestationsalterbestimmung vs. Realität	66

4.3.1	Mangelnde Standardisierung und schwache Methodik der Studi- endesigns	69
4.4	Stärken und Limitationen	71
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	72
A	Anhang 1	77
A.1	Berechnungsformeln der Konfidenz- und Vorhersageintervalle	77
A.2	Graphiken und Regressionsdiagnostik zur Überprüfung der Modell- annahmen - Fortsetzung	78
	Literaturverzeichnis	95
	Abbildungsverzeichnis	127
	Tabellenverzeichnis	129
	Danksagungen	130
	Selbstständigkeitserklärung	131

1 | Einleitung

Zur Einschätzung und Erfassung fetaler Wachstumsmuster und deren Pathologien, ist eine möglichst genaue Schätzung des Gestationsalters (GA) sowie des voraussichtlichen Geburtstermins (VGT¹) unerlässlich. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Früherkennung solcher Muster und der Frage, ob anhand von unterschiedlichen maternalen Einflussgrößen und der ultrasonographisch bestimmten Scheitel-Steiß-Länge (SSL), als Goldstandard der GA-Bestimmung im ersten Trimenon der Schwangerschaft, Rückschlüsse auf fetale Wachstumspathologien gezogen werden können, die Auswirkungen auf die klinische Schwangerschaftsvorsorge rechtfertigen.

1.1 Physiologie der Schwangerschaftsdauer

1.1.1 Grundlagen und Terminologie

Die Dauer der menschlichen Schwangerschaft wird, einem allgemeinen Konsensus folgend, mit 280 Tagen angegeben (vgl. Abschn. 1.1.2). Dies entspricht 40 Gestations- oder Schwangerschaftswochen (SSW) [7]. Hierbei gilt es zu beachten, dass diese Zeitrechnung per definitionem den *ersten* Tag der letzten Regelblutung (= post menstruationem, p. m.² [243]) der Mutter als Ausgangspunkt nimmt, da diese – anders als die Konzeption – subjektiv wahrnehmbar ist. Das GA eines Feten wird im klinischen Kontext in abgeschlossenen Wochen plus verstrichenen Tagen seit dem ersten Tag der letzten Regelblutung angegeben [7, 16, 59, 101, 102, 107, 109, 229, 243]. Diese 280 Tage werden in drei Trimenen zu je drei Monaten eingeteilt³ [53, 106, 108].

¹Auch EDD nach engl. *Estimated due date*.

²Im Folgenden auch durch engl. *last menstrual period (LMP) umschrieben*.

³Demnach umfasst das erste Trimenon die Schwangerschaftswochen 1-12, das zweite Trimenon die Wochen 13-28 sowie das dritte Trimenon die SSW 29 bis inkl. 40 [106].

Bekanntermaßen setzt die Schwangerschaft aber nicht zum Zeitpunkt der Regelblutung ein, sondern nach Ovulation der Frau, die dem allgemeinen Konsens folgend um den 14. Tag des 28 ± 3 Tage andauernden Zyklus stattfindet⁴ [110, 245]. Die Befruchtung mit Verschmelzung der haploiden Geschlechtszellen mit Bildung der diploiden Zygote⁵ findet innerhalb des ersten Tages nach Ovulation (Tag 0-1 der Schwangerschaft) im ampullären Teil der Tuba uterina statt⁶ [17, 247, 248]. Die Wanderung der sich teilenden Schwangerschaft nimmt mehrere Tage in Anspruch, sodass die Implantation derselbigen im funktionellen Teil des Endometriums des Corpus uteri letztlich um den 6-7. Tag nach Befruchtung (= *post conceptionem (p. c.)*) stattfindet [216, 245, 247, 248]. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird die Schwangerschaftsdauer, ausgehend vom Tag der Befruchtung, auch mit 266 Tagen p. c. angegeben. Dies entspricht einer Gesamtdauer von 38 Wochen – 14 Tage weniger als nach letzter Menstruation (vgl. 1.1). Das tatsächliche Alter des Embryos wird als „Konzeptions-“, „Embryonal-“ oder auch „Entwicklungsalter“ bezeichnet⁷ [59, 101, 109, 229, 242].

$$\text{GA (p. m.)} = \text{Alter (p. c.)} + 14 \text{ Tage} \quad (1.1)$$

Da der Zyklus der Frau allerdings zum Teil erheblichen intra- und/oder interindividuellen Schwankungen unterliegt (vgl. Abschn. 1.1.2 und 4.3) und der Zeitpunkt von Ovulation und Konzeption in den seltensten Fällen bekannt ist (z.B. bei Zyklusmonitoring typisch im Rahmen assistierter reproduktiver Maßnahmen), ist es schwerlich möglich, den Beginn einer Schwangerschaft exakt zu datieren, welches wiederum unerlässlich für die Berechnung der korrekten Schwangerschaftsdauer ist. Nicht zuletzt die Kenntnis um die, als physiologisch zu betrachtenden Abweichungen in der Dauer einer Schwangerschaft, führten zur Einführung eines Zeitfensters hinsichtlich der Definition einer „normalen“ (im Sinne einer regelhaften) Schwangerschaftsdauer mit Entbindung

⁴Die Ovulation findet typischerweise 14 Tage vor Beginn der nächsten Regelblutung statt, ca. 17 Stunden nachdem sich ein Plasma-Peak des luteinisierenden Hormons (LH) gezeigt hat [169, 300].

⁵Griech. ζυγωτός (zygōtos) = zusammengejocht [17].

⁶Die Überlebenszeit der unbefruchteten Eizelle wird mit ca. 12 Stunden angegeben [169, 228, 280]. Da die Befruchtung kurz nach der Ovulation stattfindet, wird der Zeitpunkt der Ovulation im Allgemeinen mit dem Zeitpunkt der Konzeption gleichgesetzt [169].

⁷Die Zeitangabe nach Befruchtung wird u. a. auch vom Gesetzgeber in Deutschland verwendet, der die Zeit „seit Empfängnis“ [48] in der Gesetzgebung verwendet; auch forensische Tragzeit genannt [224].

eines „Reifgeborenen“.

Ein Neugeborenes gilt als „reif“ bei Entbindung zwischen 37+0 und 42+0 SSW (GA = 259–293 vollendete Tage) [299]. Ab einem Schwangerschaftsalter von 42+0 SSW (entsprechend ≥ 294 Tagen) wird von einer „Übertragung“ gesprochen. Bei Entbindung zwischen 40+0 und 41+6 SSW handelt es sich um eine „Terminüberschreitung“ (TÜ) [11, 18, 152]. Ein Neugeborenes, das vor Vollendung von 37+0 SSW geboren wird (GA = < 259 Tage) ist per definitionem ein „Frühgeborenes“ [129, 217, 299]. Letztlich werden ca. 4 % aller Kinder exakt am errechneten Entbindungstermin und 70 % innerhalb von ± 10 Tagen um den errechneten Geburtstermin geboren [38].

1.1.2 Einflussfaktoren auf die physiologischen Schwangerschaftsdauer

Neue Arbeiten deuten darauf hin, dass die o. g. traditionelle Annahme von einer Schwangerschaftsdauer von 280 Tagen p. m. bzw. 266 Tagen p. c. differenzierter und vor allem individueller betrachtet werden muss [145, 207]. Eine Vielzahl von Studien hat sich in der Vergangenheit der Frage angenommen, wie viele Tage eine menschliche Schwangerschaft exakt andauert und welche Faktoren diese beeinflussen [30, 143, 149, 162, 182, 207]. Kieler *et al.* merkten im Rahmen ihrer Arbeit [149] an, dass fast alle in Studien publizierten Zeitangaben von den konventionell genannten 280 Tagen abwichen⁸. Jukić *et al.* fanden heraus, dass erstens die interindividuelle Schwangerschaftsdauer von gesunden Frauen mit komplikationslos verlaufenden Schwangerschaften physiologisch stärker variiert als bisher angenommen und dass zweitens hormonelle Faktoren in den ersten zwei Wochen nach Konzeption maßgeblich die Dauer der Schwangerschaft beeinflussen [38, 98, 145]. Die Zeit von der Ovulation bis zur Entbindung betrug im Studienkollektiv im Median 268 Tage (38+2 SSW) – konnte aber interindividuell bis zu 37 Tage schwanken. Insgesamt zeigten sich variable zeitliche Intervalle zwischen Konzeption und Implantation. Je größer die Zeitspanne bis zur Implantation⁹ war, je länger war die Schwangerschaftsdauer insgesamt [145].

⁸ „Almost all published studies have demonstrated a length that differs from these conventional 280 days.“ [149].

⁹Definiert als der erste Tag des Anstieges der Betaeinheit des humanen Choriongonadotropin (β -hCG) über einen Wert $> 0.015 \text{ ng L}^{-1}$ im Morgenurin der Frau.

1.2 Methoden zur Bestimmung des Gestationsalters und des voraussichtlichen Entbindungstermins

Die nachfolgend vorgestellten Methoden zur Bestimmung des GA basieren letztlich auf zwei unterschiedlichen Entitäten [169]: Kalendarischen Methoden (wie bspw. die Naegele-Regel oder das Gravidarium, s. u.) basieren auf der Zeit als zugrundeliegendem Faktor, während die ultrasonographisch bestimmten Parameter auf (Längen)maßen der fetalen Anatomie (s. Abschn. 1.2.3) basieren.

1.2.1 Die Naegele-Regel

Seit mehr als 200 Jahren dient eine einfache Formel, die sog. Naegele-Formel, als Grundlage für die rechnerische Bestimmung des voraussichtlichen Geburtstermins. Diese soll auf den Gynäkologen Franz Carl Joseph Naegele (1778–1851) zurückgehen, der sie erstmals im Jahre 1812 in seiner Publikation *Erfahrungen und Abhandlungen aus dem Gebieth der Krankheiten des weiblichen Geschlechtes. Nebst Grundzügen einer Methodenlehre der Geburtshülfe* beschrieb und im Laufe seiner wissenschaftlichen Tätigkeit fortlaufend konkretisierte (s. Abb. 1.1) [125, 133, 190, 230].

In einem seiner wichtigsten Werke, dem *Lehrbuch der Geburtshülfe für Hebammen*, beschreibt er das Vorgehen zur Bestimmung des errechneten Geburtstermins (EGT) folgendermaßen [191]:

„Von der letzten monatlichen Reinigung an läßt sich beiläufig die Zeit der Niederkunft auf folgende Weise [...] leicht berechnen. Man rechnet von dem Tage an, wo die Frau ihre Reinigung zum letzten Male gehabt, 3 ganze Monate zurück und zählt dann 7 Tage hinzu; der so gefundene Tag ist alsdann derjenige, an welchem die Niederkunft zu erwarten ist.“

oder anders [59, 90, 237]:

$$\text{EGT} = 1. \text{ Tag der letzten Regel} + 7 \text{ Tage} - 3 \text{ Monate} + 1 \text{ Jahr} \quad (1.2)$$

Zweifelsfrei lässt sich die Urheberschaft der bis heute überdauernden Regel nicht klären [166], so verwies Naegele selbst stets auf Hermann Boerhaave (1668-1738) [270].

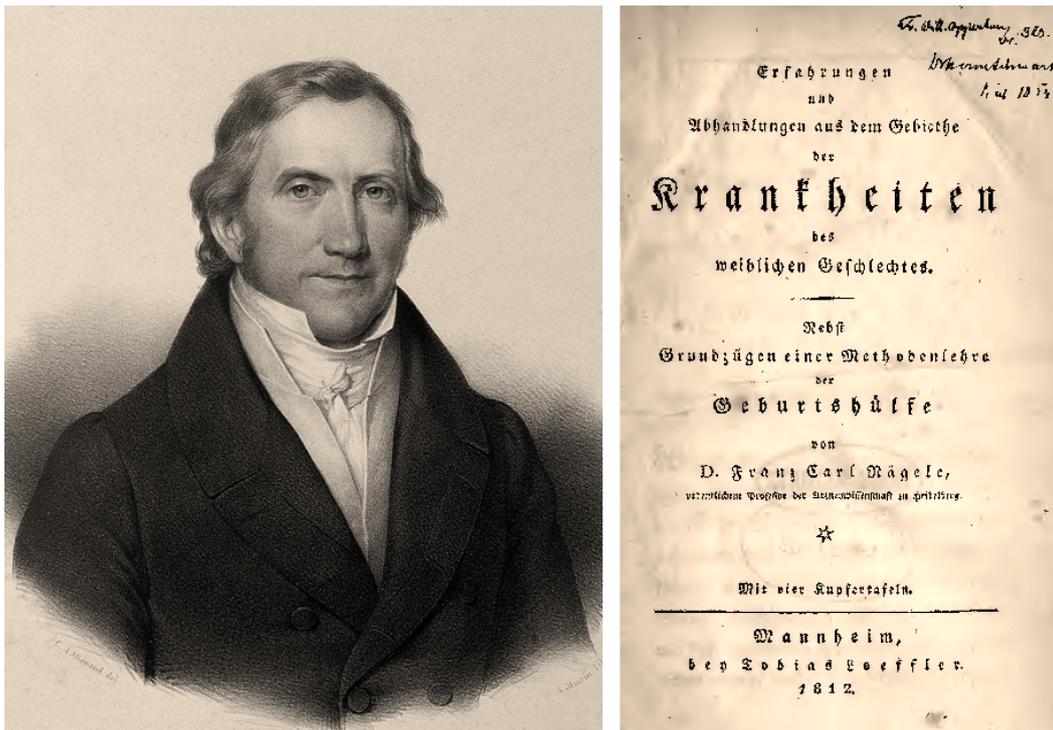


Abbildung 1.1: Links: Franz Carl Joseph Naegele (1778–1851). Rechts: Titelseite der *Erfahrungen und Abhandlungen aus dem Gebiete der Krankheiten des weiblichen Geschlechts. Nebst Grundzügen einer Methodenlehre der Geburtshülfe* [190], in der er die später unter dem Namen Naegele-Regel bekannte Rechenformel zur Bestimmung des voraussichtlichen Geburtstermins erstmals veröffentlichte.

Unter Berücksichtigung von individuellen Abweichungen vom 28-Tage-Zyklus, findet heute typisch die sog. erweiterte Naegele-Regel Anwendung in der klinischen Praxis:

$$\begin{aligned} \text{EGT} &= 1. \text{ Tag der letzten Regel} + 7 \text{ Tage} - 3 \text{ Monate} + 1 \text{ Jahr} \pm x \\ x &= \text{Anzahl abweichende Tage vom 28-Tage Zyklus} \end{aligned} \quad (1.3)$$

Ogleich schnell und einfach anzuwenden, unterliegt die Naegele-Regel Einschränkungen, die besondere Aufmerksamkeit bei der Berechnung erfordern oder die Verwendung gar zu unsicher machen (s. Tab. 4.1 S. 68).

1.2.2 Das Gravidarium und moderne Hilfsmittel in Zeiten voranschreitender Digitalisierung

Als Hilfestellung für die Bestimmung des Schwangerschaftsalters bzw. des voraussichtlichen Entbindungstermins gibt es heute zahlreiche Rechenhilfen. Von allen Methoden

ist das Gravidarium aus vielen Krankenhäusern und Praxen nicht mehr wegzudenken. Hierbei handelt es sich um eine Doppelscheibe, deren Scheiben drehbar miteinander verbunden sind. Ausgehend vom ersten Tag der letzten Regelblutung bzw. des Konzeptionstermins (sofern bekannt), können die Scheiben gegeneinander verdreht werden und so der voraussichtliche Entbindungstermin (bzw. je nach Modell ein zus. gekennzeichnete wahrscheinlicher Entbindungszeitraum sowie typischerweise Termine zur Schwangerenvorsorge) abgelesen werden [114].

Allerdings weisen viele der kommerziell erhältlichen Gravidarien nachweislich erhebliche Ungenauigkeiten auf [56, 96, 178, 227, 259].

Schon in den frühen 1990er Jahren stellte McParland fest, dass es an der Zeit sei, „das Rad neu zu erfinden“¹⁰ [178], da verschiedene Gravidarien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des voraussichtlichen Entbindungstermins lieferten. Fogarty und Fogarty schlugen in ihrer Korrespondenz mit McParland [96] eine Art Software für die Kitteltasche vor, flexibler reagierend auf individuelle Schwangerschaftsverläufe. Heute, rund 25 Jahre später, ist diese in Form von Apps für mobile Endgeräte jeglicher Art erhältlich [13]. Die Problematik der Nicht-Standardisierung und mangelnder Genauigkeit der manuellen Drehscheiben bleibt allerdings bestehen.

1.2.3 Gestationsalterbestimmung anhand biometrischer Kenngrößen

Mit der rasanten Entwicklung der Ultraschalltechnik Mitte des 20. Jahrhundert, haben sich auch die diagnostischen Möglichkeiten in der Gynäkologie und Geburtshilfe maßgeblich gewandelt [268, 292].

So hatte der schottische Gynäkologe Ian Donald [294] als einer der Ersten die Idee verfolgt, die in den 1950er Jahren neuartige Ultraschalltechnik als Hilfsmittel für die klinische Diagnostik nutzbar zu machen [198, 268, 291]. Auch an der Entwicklung und Förderung des Ultraschalles in der Geburtshilfe, setzten Donald und Kollegen früh Maßstäbe: Die Beschreibung der Echogenität des fetalen Schädels [287] legte einen Grundstein zur Etablierung und Entwicklung zahlreich beschriebener fetaler Wachstumsparameter zur Überwachung des zeitgerechten fetalen Wachstums sowie der Al-

¹⁰„*Time to reinvent the wheel*“

tersbestimmung einer Schwangerschaft [268, 293]. Hugh P. Robinson trug, mit der von ihm im Jahr 1973 erstmals beschriebenen Scheitel-Steiß-Längen-Messung, maßgeblich dazu bei, dass die GA-Bestimmung anhand biometrischer Kenngrößen mittels Ultraschall heute den Goldstandard in der Schwangerschaftsdiagnostik darstellt [222, 223, 292]. Er zeigte, dass anhand der sonographisch bestimmten SSL eines Feten das Schwangerschaftsalter mit einer Genauigkeit von wenigen Tagen vorausgesagt werden konnte, sofern die Untersuchung zwischen der 6. und 14 SSW vorgenommen wurde (vgl. Abschn. 1.2.4) [222, 223].

In der Folgezeit wurden etliche fetale Wachstumsparameter zum Zwecke der Altersbestimmung (insbesondere für spätere Schwangerschaftswochen) definiert [293], hierunter bspw. die fetale Claviculärlänge [302], der binokkuläre Diameter [144, 173], die fetale Ohr- [34] oder Fußlänge [179, 293], die sich allesamt aber nicht in der klinischen Praxis etablieren konnten. Ab dem zweiten Trimenon führt die Größenzunahme des Fetus dazu, dass die ultrasonographische SSL-Messung durch andere kindliche Messparameter abgelöst wird.

Als die am besten geeignete Methode für die Altersbestimmung ab dem zweiten Trimenon der Schwangerschaft, hat sich die Bestimmung der folgenden Parameter erwiesen: Fetaler Kopfumfang (KU), biparietaler Diameter (BPD), Abdomenumfang (AU) und sowie die Femurlänge (FL) [169]. Die von Hadlock *et al.* [116] etablierte, kombinierte Betrachtung dieser Parameter gilt als eine der genauesten Formeln, mit einem systematischen Fehler von weniger als einem Tag [58, 169]. Allerdings finden diese Parameter eher in fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen Anwendung und spielen, insbesondere bei nichtverfügbaren Messungen aus der Frühschwangerschaft, eine essentielle Rolle¹¹. Liegt vor 22 SSW kein ultrasonographisch bestimmtes GA vor, muss die

¹¹Laut dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [16] sollte eine Altersbestimmung aufgrund einer größeren Variabilität der Wachstumsparameter nach Möglichkeit nicht allein auf einem Wachstumsultraschall im zweiten Trimenon beruhen. Es wird darauf hingewiesen, dass verfügbare Regressionsformeln mit Betrachtung des BPD, KU, AU und FL mit Voranschreiten der Schwangerschaftsdauer ungenauer würden: Im zweiten Trimenon betrage die Genauigkeit der Altersbestimmung ± 7 –10 Tage, während sie im dritten Trimenon nur noch ± 10 –14 Tage betrage [16].

Altersbestimmung als suboptimal datiert betrachtet werden¹² [15].

1.2.4 Die Scheitel-Steiß-Länge als frühembryonales Maß des Schwangerschaftsalters

Die SSL-Messung gilt als die zuverlässigste und akkurateste Methode, um das GA im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu bestimmen¹³ [16, 51, 78, 165, 219, 234]. Laut Robinson kann das GA mittels SSL-Messung mit einer Genauigkeit von ± 4.7 Tagen bei Einfachmessung bzw. ± 2.7 Tagen bei drei unabhängigen Messungen (je mit 0.95 Konfidenzintervall) bestimmt werden¹⁴ [223].

In den letzten Jahren gab es verstärkte Bemühungen die SSL-Messungen bestmöglich zu standardisieren: U. a. haben sowohl die *Intergrowth-21*-Studiengruppe, hinter dem das *International Fetal and Newborn Growth Consortium* steht, eine Gruppe international tätiger Experten ansässig an der Universität von Oxford, als auch die *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (ISUOG)*, detaillierte Handlungsempfehlungen veröffentlicht, die sowohl den optimalen Zeitraum für fetometrische Messungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft evidenzbasiert benennen, als auch die damit erforderlichen fachlichen und technischen Voraussetzungen dieser Untersuchungen aufzeigen (vgl. Abschn. 4.3) [135, 140, 234].

Zeitpunkt und Durchführung

Hinsichtlich der GA-Bestimmung im ersten Trimenon, empfiehlt sich die Durchführung der SSL-Messung zwischen 10+0 [234] bzw. 11+0 [155] und 13+6 SSW. Sie gilt bis zu einer SSL von 84 mm als Methode der Wahl.

¹²„Pregnancies without an ultrasonographic examination confirming or revising the estimated due date before 22 0/7 weeks of gestation should be considered suboptimally dated.“ [15]

¹³Als alternatives biometrisches Maß zur Altersbestimmung im ersten Trimenon wird, ab dem 35. Tag p. m., der *MSD* (*mean gestational sac diameter*) erwähnt, also die Messung des Durchmessers des Gestationssackes (syn. Fruchtblase). Für diesen existieren ebenfalls Nomogramme, die aber im Vergleich zur SSL-Messung den Nachteil haben, dass die Fruchtblase eine größere Variabilität bei der Altersbestimmung aufweist [234].

¹⁴Das ACOG gibt die Genauigkeit der SSL-Messung, unter Berücksichtigung diverser dazu veröffentlichter Studien, mit $\pm 5 - 7$ Tage an [16, 117, 257].

Jenseits von 84 mm sind andere Wachstumsparameter (s. Abschn. 1.2.3) hinsichtlich der Altersbestimmung vorzuziehen [16, 51, 234]. Die Ultraschalluntersuchung kann entweder transvaginal oder transabdominal durchgeführt werden – beide Methoden gelten in Bezug auf die Exaktheit der Altersbestimmung als gleichwertig mit dem Unterschied, dass der Embryo transvaginal ca. eine Woche früher dargestellt werden kann [72, 112, 158, 208, 234].

Für eine möglichst exakte SSL-Messung sollte der Fetus horizontal in seiner sagittalen Mittelachse¹⁵ dargestellt werden, so dass sein gesamter Körper möglichst die komplette Weite des Bildschirms einnimmt (mind. jedoch 30% [135]) und sich seine Länge optimal darstellen lässt (vgl. Abb. 1.2 und 1.3) [135, 234]. Der Fetus sollte in Neutralposition, d. h. weder hyperextendiert noch flektiert dargestellt werden. Als Zeichen für eine Neutralposition des Kopfes, sollte ein Fruchtwasserdepot zwischen Kinn und Brust zu sehen sein [135].

Es ist darauf zu achten, dass der Embryo/Fet im Bild vollständig erfasst ist. Allerdings sollte die Darstellung von Strukturen wie bspw. Dottersack oder Nabelschnur vermieden werden [234]. Die Messpunkte an Steiß und Kopf sollten dabei an den Außengrenze der Haut plaziert werden [135].

Bezüglich der Interpretation von sowohl intra- als auch interindividueller SSL-Messungen, sollte darauf geachtet werden, die selbe Regressionsformel/Wachstumkurve als Grundlage zu verwenden [140].

Einige Autoren empfehlen, die früheste aller verfügbaren SSL-Messungen zur GA-Bestimmung zu verwenden, sofern diese mehr als 10 mm misst [51]. Hinsichtlich der exaktesten Schätzung der Messung, wird empfohlen, den arithmetischen Mittelwert aus drei Messungen zu bestimmen [16], wobei die Messungen beim Embryo nicht über 3 mm und beim Fetus nicht über 5 mm voneinander abweichen sollten [59].

Korrekturempfehlungen für die Gestationsalterbestimmung

Weichen die GA-Bestimmungen, nach LMP und Fetometrie maßgeblich voneinander ab, wird empfohlen das Schwangerschaftsalter zu korrigieren [16, 165, 218, 219, 234].

Korrekturen des GA sollten seltenen Ausnahmefällen vorbehalten sein und eine Fest-

¹⁵Eine weitere Möglichkeit ist die Darstellung in der Frontalachse [219].

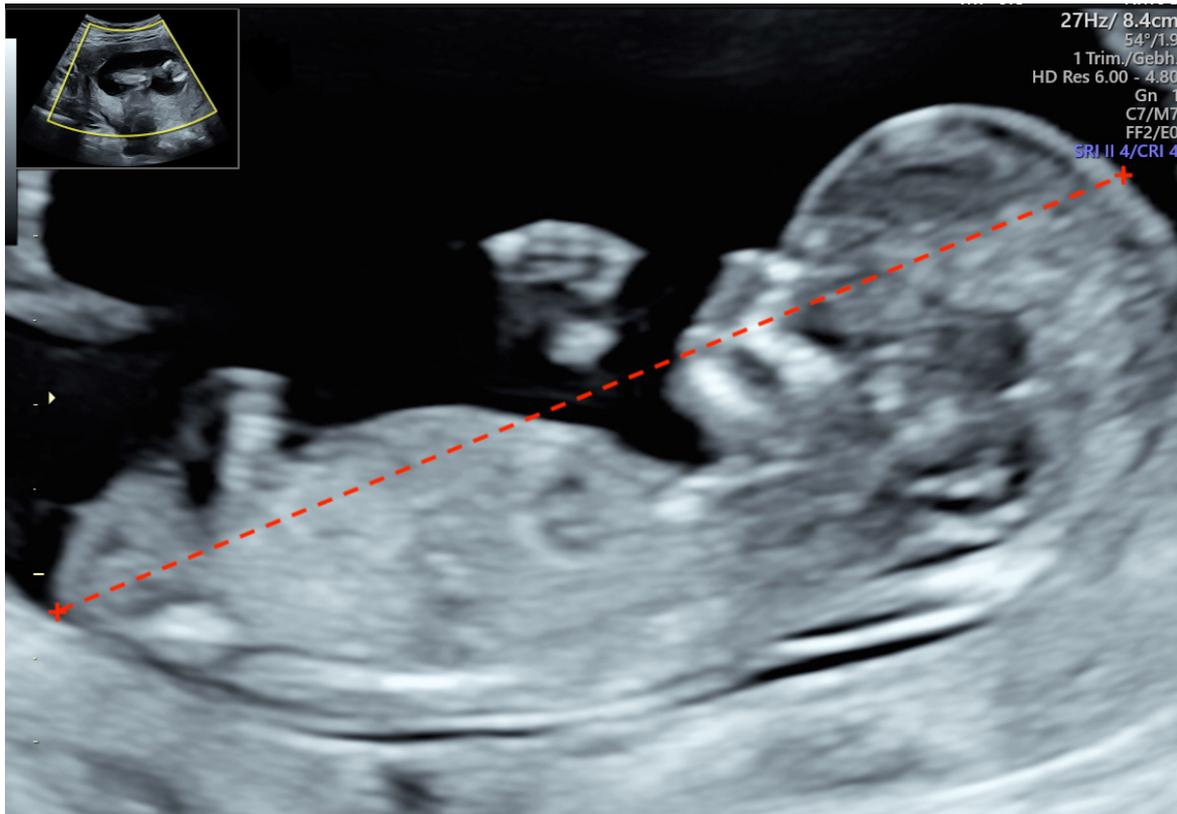


Abbildung 1.2: Korrekte Darstellung des Feten zur Messung der SSL in Neuralposition und mid-sagittaler Ebene. Die Messkaliber sind exakt am oberen und unteren Pol des Feten angelegt. (Die korrekte Ebene wird u. a. durch die Falx cerebri und die fehlende Abbildung der Seitenventrikel in dieser Darstellung angezeigt.)

legung bis spätestens 22+0 SSW erfolgt sein, da Messungenauigkeiten mit steigendem Schwangerschaftsalter zunehmen [15, 16]. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) [219] empfiehlt eine Korrektur des GA „ [...] wenn das anamnestische Gestationsalter bei sonst unauffälligem Befund mehr als 7 Tage von dem durch die Ultraschalluntersuchung ermittelten Alter abweicht. Sofern eine Korrektur des Schwangerschaftsalters vorgenommen wird, sollte dies nur einmal [...] erfolgen“.

Angloamerikanische Leitlinien empfehlen, je nach vorliegendem Schwangerschaftsalter, eine Korrektur bei einer Differenz von mehr als sieben Tagen (vor 14+0 SSW) bzw. bei mehr als fünf Tagen (wenn das GA < 9 + 0 SSW) [16]. Letztere Empfehlung basiert hierbei auf der o. g. Tatsache, dass die Genauigkeit der Messung mit voranschreitender Schwangerschaftsdauer abnimmt und interindividuelle Wachstumsvariabilitäten der Embryonen/Feten insbesondere in sehr frühen Schwangerschaftswochen, wenn die

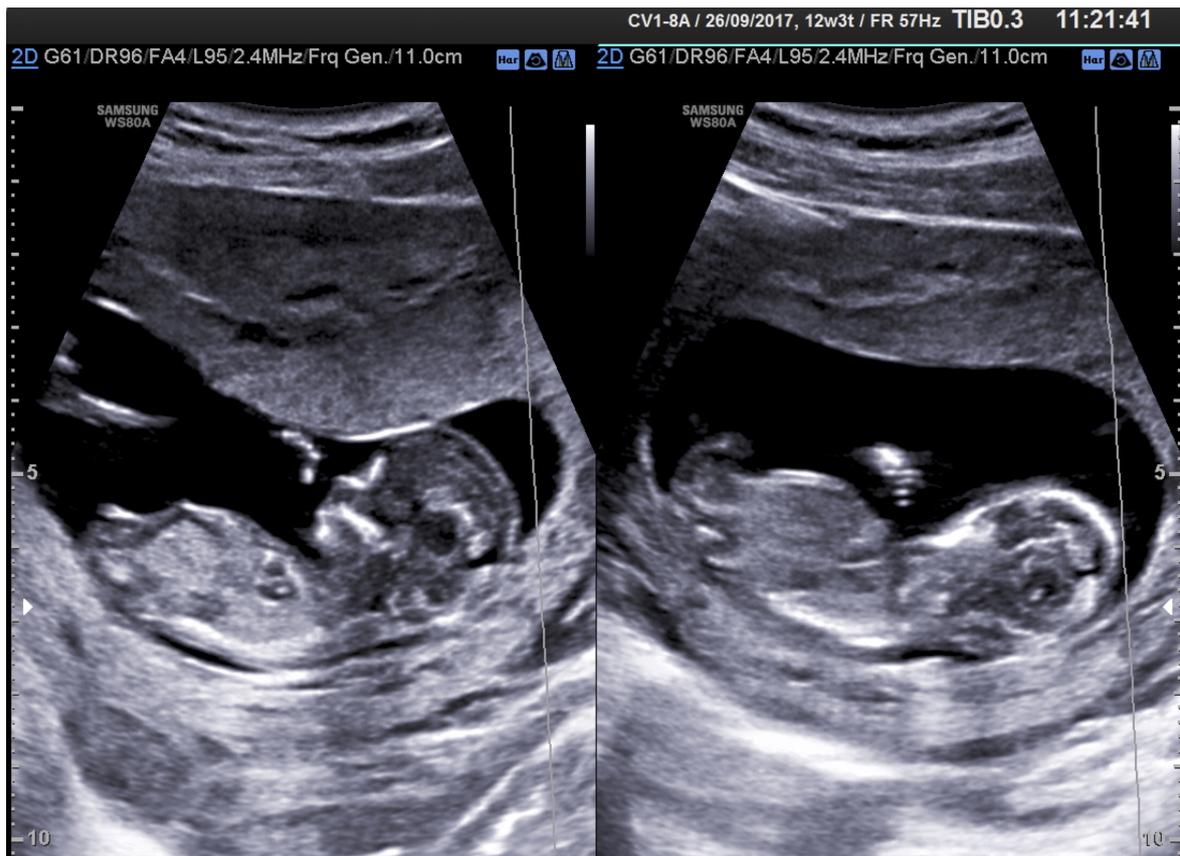


Abbildung 1.3: Die rechte Abbildung zeigt ein Beispiel für eine nicht-korrekte Darstellungsebene des Feten für die SSL-Messung. Vergleichend ist links die korrekte Darstellung aufgeführt.

Frucht noch sehr klein ist, einen größeren Einfluss haben [234].

1.3 Das Wachstum in der Schwangerschaft

Um kindliche Wachstumsmuster in der Gravidität adäquat einschätzen zu können und zu einer möglichst exakten Bestimmung des GA zu gelangen, sind Kenntnisse zum physiologischen Wachstum in den unterschiedlichen Phasen der Schwangerschaft unerlässlich. Auf diese Weise, lassen sich Fehlдатierungen und Korrekturen des GA vermeiden und pathologische Wachstumsmuster frühzeitig erkennen.

1.3.1 Das physiologische Wachstum in der Embryonal- und Fetalperiode

Während der Embryonalphase in den ersten acht Entwicklungswochen (56 Tage p. c.) findet im Wesentlichen die Organogenese des Embryos statt – d. h. Anlage und Entwicklung seiner Organe¹⁶ [59, 251]. Der Embryo wächst rasch durch somatische Zellteilung und ist während dieser Phase besonders vulnerabel für exogen schädigende Umwelteinflüsse und Noxen, welches dazu führt, dass auftretende Fehlbildungen häufig durch ebendiese verursacht werden [86, 101, 249–251]. In der nachfolgenden Fetalperiode (das Kind wird fortan Fet(us) genannt) findet hauptsächlich Wachstum und Differenzierung der Organsysteme statt, die zuvor in der Embryonalphase angelegt wurden¹⁷ [53, 251]. Während das Wachstum im ersten Trimenon Schwangerschaft v. a. durch Hyperplasie der Zellen gekennzeichnet ist und im zweiten Drittel das Verhältnis zwischen Hypertrophie und -plasie einigermaßen ausgeglichen ist, dominiert im letzten Trimenon die Hypertrophie bestehender Zellen [101, 244]. Das Wachstum der Frucht ist ein komplexes System aus Genen und Umweltfaktoren, welche „[...] zeitlich und örtlich aufeinander abgestimmt sind“ [249] und durch eine Vielzahl von Molekülen spezifisch gesteuert werden, so dass evtl. auftretende Schädigungen, je nach Zeitpunkt ihres Auftretens im Schwangerschaftsverlauf, typische Auswirkungen haben (s. Abschn. 1.3.2) [50, 142, 244, 249, 266].

Die o. g. Faktoren führen dazu, dass der Embryo unter regulären Bedingungen rasant wächst. Während er am Ende der Embryonalperiode eine Gesamtlänge von (im Mittel) 30 mm aufweist, beträgt seine SSL am Ende des ersten Trimenons ca. 80 mm [105, S. 17 (Tab. 1.7), 223].

Im dritten Trimenon beträgt die wöchentliche Zunahme der gemessenen Wachstumsparameter ca. 5 % und zum Zeitpunkt der Geburt wiegt ein reifes Neugeborenes etwa 3000 – 3500 g, wobei männliche Neugeborene i. d. R. etwas schwerer sind als

¹⁶Streng genommen unterscheidet man die sog. Präembryonalphase, die die Entwicklung der Keimblätter in Woche 1 – 3 p. c. beschreibt, von der nachfolgend stattfindenden Embryonalphase von Woche 4 bis 8 p. c., in der die o. g. Organogenese stattfindet [250].

¹⁷Im Folgenden wird der Einfachheit halber von fetalem Wachstum gesprochen, wenngleich auch zusätzlich das embryonale Wachstum gemeint sein kann. Sofern es geltende Unterschiede der Einflüsse auf Embryonalwachstum bzw. Fetalwachstum geben sollte, wird dies im Text explizit erwähnt.

weibliche [170, 253, 277].

1.3.2 Pathologisches Embryonal-/Fetalwachstum

Wird das hochkomplexe, balancierte Zusammenspiel des fetalen Wachstums geschädigt, resultiert dies in Abweichungen vom physiologischen Wachstumsmuster. Oftmals handelt es sich hierbei um ein pathologisch vermindertes Wachstum, der sog. Intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR nach engl. *Intrauterine Growth Restriction*). Hierbei handelt es sich um einen Zustand, in dem das fetale Wachstum nicht mit dem genetisch determinierten Wachstumspotenzial des Kindes übereinstimmt [122, 161, 244]. Schätzungsweise sind 3 – 10 % aller Schwangerschaften betroffen [122]. Bei der frühen Form der IUGR (ca. 30 % d. F. [271]), die durch eine irreversible Hemmung der Zellproliferation durch chromosomale Aberrationen oder maternalen Drogen-/Alkohokonsum oder plazentagängige virale Erkrankungen hervorgerufen wird, ist v. a. das Längenwachstum und der Kopfumfang des Kindes betroffen [33, 160, 244, 271]. Da aber sämtliche Parameter gleichermaßen betroffen sind, ist die Entwicklung im Frühultraschall i. d. R. zeitgerecht [271]. Beeinträchtigungen zum Ende der Schwangerschaft (typisch durch eine Plazentainsuffizienz bzw. durch mütterliche gefäßrelevante Erkrankungen (s. u.)) führen hingegen zur asymmetrischen IUGR (ca. 70 % d. F. [271]), im Rahmen derer der Fet typischerweise weniger subcutanes Fettgewebe ausbildet, welches konsekutiv zu einem verminderten Geburtsgewicht führt. Längenwachstum und KU hingegen werden kaum beeinträchtigt¹⁸. Insbesondere die frühe, symmetrische IUGR geht mit einer signifikanten Erhöhung der fetalen Morbidität und Mortalität einher [33, 71, 122, 159, 220, 244, 271].

Wichtig ist, dass nicht jedes vermindertes/vermehrtes Wachstum Ausdruck einer Pathologie ist [6, 202]. Unter Berücksichtigung des GA, wird von einem *Small for Gestational Age (SGA)* Neugeborenen gesprochen, wenn sich sein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile bzw. unterhalb von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert auf der gebräuchlichen Referenzkurve für das Geburtsgewicht befindet [26, 296]. Ein SGA-Fet kann aber, im Gegensatz zum IUGR-Fet, sein genetisch determiniertes Wachstumspotenzial ausschöpfen [244]. Ein SGA-Kind ist also nicht zwangsläufig pa-

¹⁸In der Fetometrie zeigt sich typischerweise ein im Verhältnis zum KU verminderter AU [244, 271].

thologisch klein, sondern kann konstitutionell bedingt klein sein, ohne dass dies mit einer erhöhten fetalen Morbidität oder Mortalität einhergeht [6, 202, 244]. Von einem *Low Birth Weight (LBW)* wird bei einem absoluten Geburtsgewicht von < 2500 g gesprochen - unabhängig vom GA¹⁹ [67, 296, 299]. Zu einem niedrigen Geburtsgewicht kommt es entweder durch eine Frühgeburt und/oder eine IUGR [67]. Befindet sich das Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile auf der Wachstumskurve für das Gestationsalter oder befindet es sich zwischen 4000 und 4449 g (unabhängig vom GA) wird, laut der *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Revision (ICD-11)* der WHO, von einem *Large newborn for gestational age (LGA)* gesprochen [297]. Im klinischen Sprachgebrauch wird bei einem Geburtsgewicht > 4500 g bzw. teilweise bereits ab 4000 g auch von einer Makrosomie gesprochen²⁰.

Anhand dieser Definitionen wird deutlich, dass eines der wichtigsten Einflussgrößen des Geburtsgewichtes das GA darstellt [5, 6, 202]. Nachfolgend werden Einflussgrößen auf das Wachstum, die von maternalen, fetalen und plazentaren Faktoren ausgehen, kurz vorgestellt.

Maternale Einflussgrößen und Noxen

Neben genetisch determinierten Einflussfaktoren wie bspw. der mütterlichen Körpergröße oder Ethnie [244, 274], gibt es Untersuchungen zu zahlreichen weiteren mütterlichen Einflussfaktoren, die das kindliche Wachstum direkt oder indirekt beeinflussen. Intensive Forschung wird auf dem Gebiet der Epigenetik (auch intrauterine Prägung oder engl. *Fetal Programming*) betrieben, welche die klassische Anlage-Umwelt-Diskussion bereichert [188, 211]. So scheinen Gene als Reaktion auf den Menschen umgebende Umweltfaktoren aktiviert bzw. deaktiviert zu werden [172, 211, 215, 241]. Dem heutigen Verständnis nach werden diese Regulationsmechanismen über mehrere Generationen i. S. von anhaltenden Krankheitsveranlagungen in einer Familie wirksam [88, 89, 172, 241].

¹⁹Ferner wird bei einem absoluten Geburtsgewicht von < 1500 g von einem *Very Low Birth Weight (VLBW)* gesprochen, sowie von einem *Extremely Low Birth Weight (ELBW)* bei einem Geburtsgewicht von < 1000 g [67, 296].

²⁰Der Begriff wird uneinheitlich definiert [3, 8]. Einige Autoren geben die 95. Gewichtsperzentile als Grenzwert für eine Makrosomie, während andere erst ab der 97.75. Gewichtsperzentile den Begriff verwenden [3].

Bekannt ist, dass die maternale Ernährung und ihre nutritive Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen sowie ihr perikonzeptionelles Körpergewicht das fetale Wachstum (und die Gesundheit) nachhaltig beeinflussen [122, 244]. Ein niedriges präkonzeptionelles Körpergewicht (einzelne Autoren nennen einen Schwellenwert von weniger als 50 kg Körpergewicht [122]) und eine geringe Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft, gehen mit einem erhöhten Risiko einer fetalen Wachstumsrestriktion einher [122, 174, 195, 272]. Auch eine maternale Unterversorgung mit den Vitaminen A – C sowie mit den Mineralstoffen Selen, Calcium, Magnesium und Zink scheint sich negativ auf das Fetalwachstum auszuwirken [122, 269, 272]. Vorbestehende maternale Erkrankungen, die das Gefäßsystem beeinflussen und dadurch zu einer Minderversorgung des Feten führen können (wie bspw. ein Diabetes mellitus mit schwerer Gefäßbeteiligung, Autoimmunerkrankungen wie bspw. ein systemischer Lupus erythematoses, ein Antiphospholipidsyndrom oder ein M. Crohn) sind mit einem erhöhten Risiko für fetale Wachstumsrestriktionen assoziiert [65, 91, 122, 175, 181, 244]. Auch eine maternale Anämie (insbesondere die perikonzeptionelle und im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorhandene Eisenmangelanämie mit niedrigen Hämoglobinkonzentrationen) ist mit einem erhöhten Frühgeburts- und SGA-Risiko assoziiert [252, 303]. Wie zuvor erwähnt, beeinflussen der maternale Nikotin-, Drogen- (bspw. Heroin und Kokain) und Alkoholkonsum das fetale Wachstum negativ und erhöhen das Risiko für eine Wachstumsrestriktion [122, 161, 244]. Im Fall eines maternalen Nikotinkonsums, scheint der wachstumsrestringierende Effekt besonders stark im dritten Trimenon der Schwangerschaft zu sein [31, 221, 244].

Wird der umgekehrte Fall, also die Risikofaktoren für ein gesteigertes fetales Wachstum mit Vorkommen von LGA-Neugeborenen und Makrosomie betrachtet, so spielen insbesondere maternalen Glukosetoleranzstörungen eine große Rolle. Sowohl der prägestationale Diabetes mellitus Typ 1 u. Typ 2 als auch der GDM gehen mit einer signifikanten Erhöhung der feto-maternalen Morbidität und Mortalität einher [8, 9, 14, 19, 54, 55, 77, 163, 176]. Die durch plazentare Hormone vermittelte, zunehmende physiologische Insulinresistenz in den letzten beiden Trimenen der Schwangerschaft, führt bei maternalem Diabetes zu einem (zumeist relativem) Insulinsekretionsdefekt und konsekutiver feto-maternaler Hyperglykämie, welche wiederum eine reaktive fetale

Hyperinsulinämie zur Folge hat [14, 77]. Der wachstumssteigernde Effekt des Insulins resultiert in einer gesteigerten fetalen Protein-, Fett- und Glykogensynthese und einem gesteigertem Wachstum insgesamt [9, 77, 163].

Fetale und plazentare Einflussgrößen

Schätzungsweise gehen bis zu 20 % der Wachstumsrestriktionen auf fetale Chromosomenanomalien zurück, hierunter treten besonders die Trisomien 21, 13 und 18 in Erscheinung [64, 122, 194, 244]. Aber auch diverse andere genetische Syndrome, wie bspw. das Ullrich-Turner-Syndrom beim weiblichen Fetus oder auch diverse Deletions- und Duplikationssyndrome sind (neben erheblichen weiteren Organfehlbildungen) mit einer hohen Rate an fetalen Wachstumsstörungen assoziiert [124, 244]. Abuzzahab *et al.* [138] konnten zeigen, dass Genmutationen im Bereich des IGF-1R Genes zu Funktionsstörungen des IGF-1-Rezeptors führen, welche sowohl mit einer intrauterinen als auch mit einer postnatalen Wachstumsrestriktion assoziiert sind [244]. Auch feto-maternale Infektionen sind Ursache für Wachstumsstörungen beim Feten. Hier spielen vor allem Virusinfektionen eine entscheidende Rolle [124, 161, 271], hierunter zu erwähnen sind u. a. HIV-, CMV-, kongenital auftretende Rubella- und Herpes simplex- und Parvovirusinfektionen [122, 124, 161, 244]. Auch bakterielle Infektionen (sowie u. a. *T. pallidum*, *H. pylori* sowie Parodontalerkrankungen der Mutter) sind in der Vergangenheit mit einem gehäuften Vorkommen von IUGR in Verbindung gebracht worden [92, 122, 200]. Weltweit betrachtet spielen auch parasitäre Erkrankungen (Malaria, kongenital erworbene Toxoplasmose-Infektionen) eine nicht zu vernachlässigende Rolle bei der Ätiologie von Wachstumsstörungen [122, 255]. Schätzungen bzgl. des Anteils der Wachstumsrestriktionen, die auf eine Infektion zurückzuführen sind, schwanken zwischen weniger als fünf Prozent [244] und zehn Prozent [122].

Auf Seiten der plazentaren Ursachen, die mit einer Wachstumsrestriktion einhergehen, sind bspw. Plazentationsstörungen und Plazentaanomalien (u. a. in Verbindung mit einer Präeklampsie als Form der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, Chorionangiome, Placenta circumvallata oder Nabelschnuranomalien) zu nennen [122, 124]). Auch auf die Plazenta beschränkte Chromosomenanomalien (sog. Mosaik), bei denen es gehäuft zu Infarkten und Vaskulopathien mit konsekutiver Minderversorgung kommt, spielen bei der Ätiologie der Wachstumsrestriktion eine Rolle [244, 286].

1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund und Ziel der Arbeit

Im Rahmen einer Schwangerschaft, ist die Kenntnis des exakten Gestationsalters (GA) unentbehrlich. Nur bei Vorliegen eines realistischen Schwangerschaftsalters, können Untersuchungsbefunde korrekt interpretiert und Mutter und Kind optimal betreut werden [167, 170]. Ebenso gelingt es nur im Kontext eines korrekten GA, konkrete Aussagen zu Anatomie und Wachstumsmustern eines Kindes zu treffen, sowie den zu erwartenden Entbindungstermin als Richtwert zu definieren [15, 234]. Als Goldstandard zur GA-Bestimmung im ersten Trimenon der Schwangerschaft gilt die ultrasonographisch bestimmte Scheitel-Steiß-Länge (SSL) [16, 51, 78, 165, 219, 234]. Dienen seit Jahrzehnten Nomogramme des Geburtsgewichtes (verschiedener Populationen) als Basis für die Beurteilung des kindlichen Wachstums [168, 170, 210], hat sich – insbesondere mit der rasanten Entwicklung der Ultrasonographie zu diagnostischen Zwecken – der Fokus zunehmend auch auf das intrauterine Wachstum des Kindes ausgeweitet [170, 291]. Heutzutage ist es, zumindest in technisch fortschrittlichen Ländern, problemlos möglich, das GA eines Feten bis auf wenige Tage genau per SSL-Messung zu bestimmen [16, 223]. Um möglichst verlässliche (und reproduzierbare) Ergebnisse zu erzielen, erfordert die Messung allerdings eine gute Ausbildung des Untersuchers [59]. Erschwerend kommt hinzu, dass Messungen oftmals nicht standardisiert vorgenommen werden, viele Referenzkurven gleichzeitig vorliegen und in der klinischen Praxis Anwendung finden [153, 167, 192].

Tabelle 1.1: Übersicht Studien zum Zusammenhang zwischen frühen SSL-Diskrepanzen und Schwangerschaftsoutcome.

Studie	Population	n	Studiendesign	Konzeption	Testvariable	Outcome	Ergebnisse
Smith <i>et al.</i> 1998 [258]	SCO	4229	retrospektiv	spontan + ART	Δ GA	GG	SSL \downarrow \rightarrow LBW
Bukowski <i>et al.</i> 2007 [47]	USA	976	prospektiv	ART	Δ GA	GG	SSL \downarrow \rightarrow LBW
Mukri <i>et al.</i> 2008 [186]	UK	316	prospektiv	spontan	Δ GA	Abortrate	SSL \downarrow \rightarrow Abortef
Mook-Kanamori <i>et al.</i> 2010 [185]	NL	1641	prospektiv	spontan + ART	SSL	GG, FG	SSL \downarrow \rightarrow LBW + postnat. Wachstum \uparrow
Salomon <i>et al.</i> 2011 [233]	FR	317	retrospektiv	ART	SSL z-Score	GG	SSL \downarrow \rightarrow LBW
Kang <i>et al.</i> 2012 [147]	KOR	148	retrospektiv	ART	SSL	GG	SSL \downarrow \rightarrow LBW
Mongelli <i>et al.</i> 2011 [184]	AUS	415	prospektiv	spontan + ART	SSL-Wachstumsrate	GG	SSL \downarrow \rightarrow GG \uparrow

*GG = Geburtsgewicht, FG = Frühgeburtlichkeit, ART = assistierte Reproduktionstechnik, \uparrow = kein signifikanter Einfluss ($p > 0.05$)

Studien deuten daraufhin, dass sich Wachstumsdiskrepanzen bereits in der Frühschwangerschaft in Veränderungen der SSL niederschlagen und ein erniedrigter Wert das Schwangerschaftsoutcome (wie z.B. das Geburtsgewicht) signifikant beeinflusst [47, 147, 184–186, 233, 258]. Eine Übersicht bisher vorgenommener Studien zum Einfluss der SSL auf das Schwangerschaftsoutcome zeigt Tab. 1.1.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von 1234 ausgewerteten Datensätzen von Schwangeren, die sich im Bereich der Pränatalmedizin des UKSH Lübeck zur gezielten sonographischen Diagnostik im Rahmen des sog. Ersttrimesterscreenings (ETS) zwischen der 11+0 bis 13+6 SSW in den Jahren 2008-2013 vorgestellt haben, Diskrepanzen des GA ausfindig zu machen und diese hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen zu untersuchen.

Dabei sollen vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

- Lassen frühe Diskrepanzen des Gestationsalters – ausgedrückt als Differenz zwischen ultrasonographisch anhand von SSL-Messungen ermitteltem Gestationsalter einerseits und aus Zyklusdaten berechnetem Gestationsalter andererseits (Δ GA) – zuverlässige Rückschlüsse auf das spätere Geburtsgewicht zu?
- Haben bestimmte maternale Charakteristika Einfluss auf das kindliche Geburtsgewicht und haben diese Auswirkung auf die ermittelten Δ GA-Abweichungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft?

2 | Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Datenerhebung aus den Jahren 2008 bis 2013 wurden insgesamt 4829 Schwangerschaften im Rahmen des sog. Ersttrimesterultraschalls im Pränatalzentrum der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, ausgewertet¹. Analysiert wurden alle Schwangerschaften mit stattgehabtem Wachstumsultraschall und einem aus der fetalen SSL zwischen der 12. und 14. Schwangerschaftswoche (11+0 bis 13+6 SSW) bestimmten GA und bekanntem fetomaternalen Schwangerschaftsoutcome. Bei allen inkludierten Schwangerschaften lagen sowohl ein Geburtsbericht des Kindes sowie Daten aus Mutterpass und maternaler Patientenakte vor.

790 SSL-Messungen stammten aus Mehrlingsgraviditäten, die aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit des Wachstumsverlaufes gemäß der Ausschlusskriterien zu dieser Studie nicht berücksichtigt wurden (s. S. 23). Weitere 2073 Einlingsschwangerschaften wurden ausgeschlossen, da die vorhandenen biometrischen Daten aus dem Frühultraschall nicht im Pränatalzentrum der Universität Lübeck vorgenommen wurden. Diese Messungen wurden in der überwiegenden Mehrheit der Fälle von einem niedergelassenen Frauenarzt vorgenommen. Details zu verwendeten Ultraschallgeräten bzw. vom zugrundeliegenden Datendokumentationsprogramm waren nicht bekannt. Ferner konnte die Qualifizierung nach DEGUM-Standard (vgl. s. S. 22) bei den Niedergelassenen nicht als vorausgesetzt betrachtet werden, weshalb diese Messungen, zwecks besserer Vergleichbarkeit, nicht berücksichtigt wurden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Mes-

¹Ein Fall/eine Schwangerschaft/ein Fet bedeutet in diesem Kontext immer: Eine SSL-Messung wurde dokumentiert und folglich hier berücksichtigt.

sungen von ärztlichen Kollegen des Hauses, die zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung, ebenfalls u. g. Qualifikationskriterien nicht erfüllten.

In 105 Fällen wurde die SSL-Messung außerhalb des o. g. und von den federführenden Fachgesellschaften empfohlenen Zeitraumes vorgenommen und die Einschlusskriterien (s. Abschn. 2.2) nicht erfüllt.

Weitere 627 Schwangerschaften konnten aufgrund lückenhafter Datenlage und/oder mütterlicher oder fetaler Grunderkrankung keine Berücksichtigung finden. Von den initial registrierten 4829 Schwangerschaften konnten letztlich 1234 final analysiert und ausgewertet werden.

Wurden die Patientinnen im Laufe ihrer Schwangerschaft wiederholt zum Wachstumultraschall vorstellig, so wurden auch diese Daten gesichtet und auf Wachstumsauffälligkeiten oder Besonderheiten während der Schwangerschaft untersucht.

Eine generelle schriftliche Einverständniserklärung zur Datenerhebung und deren Nutzung zu wissenschaftlichen Zwecken, lag bei allen untersuchten Schwangeren vor. Das Studienvorhaben wurde im Rahmen des sog. Anzeigenverfahrens von der Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt.

Untersucher

Wie zuvor erwähnt, wurden die Ultraschallmessungen der vorliegenden Studie allesamt von Untersuchern durchgeführt, welche nach einem Ausbildungsprogramm der Sektion für Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) zertifiziert wurden. Dieses, seit 1982 in Deutschland existierende und auf Hansmann [121] zurückzuführende Dreistufenmodell, bietet auf Stufe 1 eine Basisdiagnostik durch einen zertifizierten Arzt an, während eine zunehmend spezialisierte Ultraschalldiagnostik zum Zwecke der Abklärung von auffälligen Befunden in Zentren der Stufe II bzw. mit dem Schwerpunkt auf Forschung und Spezialfragestellungen (Stufe III) angeboten werden [42, 79–82]. Ziel des Programmes ist die flächendeckende, qualitativ hochwertige Versorgung an pränatalen Ultraschalluntersuchungen in Deutschland zu gewährleisten und dadurch eine Senkung der fetalen Morbidität und Mortalität zu erreichen [42, 82, 83]. Dabei unterliegen sowohl die nach der DEGUM zertifizierten Ärzte als auch die von ihnen angewendeten Sonographie-

geräte einer geregelten und in regelmäßigen Abständen wiederkehrenden Überprüfung [83]. Die in der vorliegenden Studie vorgenommenen SSL-Messungen wurden von zwei Ärzten vorgenommen, die im Studienzeitraum mind. nach DEGUM-Stufe II zertifiziert waren.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

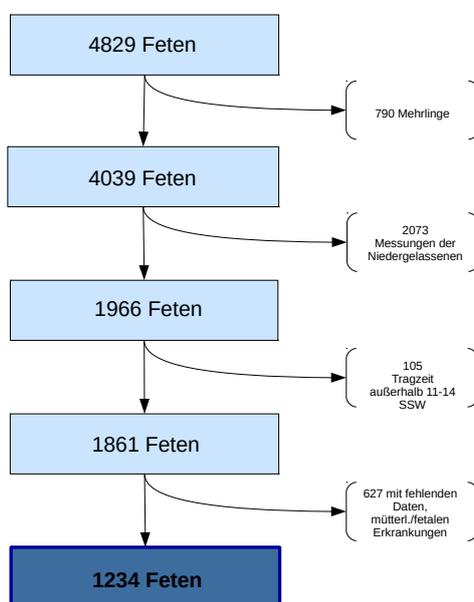


Abbildung 2.1: Die Darstellung demonstriert den Auswahlprozess für die Bildung des Studienkollektivs. Inkludiert werden konnten Daten von 1234 Einlingsschwangerschaften.

Als maternale Einschlusskriterien wurden ein regelhafter, d. h. regelmäßiger, Menstruationszyklus sowie eine sicher datierte letzte Menstruationsblutung (LMP) vorausgesetzt. Alle untersuchten Schwangeren hatten keine akuten oder chronischen Erkrankungen, die nachweislich Einfluss auf die kindliche Entwicklung bzw. das kindliche Wachstum im Mutterleib haben (vgl. Abschn. 1.3). Auch die Einnahme potenziell das fetale Wachstum beeinflussender Medikamente in der Frühschwangerschaft (oder perikonzeptionell) führte zum Ausschluss.

Das Vorliegen eines vorbestehenden Diabetes mellitus Typ I, Typ II oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)² oder eines vorbestehenden d.h. chronischen maternalen arteriellen Hypertonus³ wurde erfasst und als Einflussvariable im Regressionsmodell aufgenommen (s. Absch. 2.6.2). Gleiches galt für die Einflussgrößen Blutungen im ersten Trimenon, stattgehabte Aborte sowie der maternalen Raucheranamnese.

Das maternale Körpergewicht bei Anamneseerhebung wurde anhand des Body-Mass-Index (auch: Körpermassenindex) klassifiziert, definiert als [76, 298]:

$$\text{BMI}/\text{kg m}^{-2} = \frac{\text{Körpergewicht}/\text{kg}}{(\text{Körperlänge}/\text{m})^2} \quad (2.1)$$

Die Interpretation der Indices erfolgte anhand der WHO-Definition (s. [298]).

Hinsichtlich fetaler Charakteristika führten jegliche bekannten strukturellen, nicht-genetischen und genetischen Erkrankungen (im Sinne einer *major anomaly*⁴) zum Ausschluss aus dem Studienkollektiv. Mehrlingsschwangerschaften fanden in der Studie keine Berücksichtigung, da das Wachstumsmuster eines Feten in einer Mehrlingsschwangerschaft, insbesondere in fortgeschrittener Schwangerschaftswoche, nachweislich von dem eines Feten in einer Einlingsschwangerschaft abweicht [4, 36, 37, 113, 240]. Die Auswahl des Studienkollektiv ist in Abb. 2.1 dargestellt.

2.3 Datenerhebung

Nach Definition des Studienkollektivs erfolgte die Datenrecherche unter Verwendung des in der Klinik gebräuchlichen Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramms *PIA Fetal Database*[®] [130], *View point 5*[®] (*GE Healthcare*[®], Chicago, IL (USA)) Bei Unvollständigkeit der Datenbankeinträge wurden Mutterpass bzw. Patientenakte zur Vervollständigung zurate gezogen.

Auskunft über den weiteren Schwangerschaftsverlauf sowie Daten zum Neugeborenen gaben die Frauen in Form von postalischen Rückmeldebögen, die den Teilnehme-

²Per def. „[...] eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft mit einem 75-g-oralen Glukosetoleranztest (OGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird“ [19].

³Als chronischer Hypertonus wird definiert, jeder vorherbestehende oder neudiagnostizierte Hypertonus vor der 20. SSW [10].

⁴Als solche wird im Allg. eine jede Malformation verstanden, die eine erhebliche kosmetische/funktionale Beeinträchtigung zur Folge hat bzw. die Lebenszeit des Kindes begrenzt [254].

rinnen im Rahmen einer Vorstellung im Pränatalzentrum ausgehändigt wurden. Sofern die Frauen am UKSH entbunden hatten oder sich wiederholt zur fetalen Biometrie im Pränatalzentrum des UKSH vorstellten, konnten studienrelevante Daten, nach vorheriger Zustimmung der Teilnehmerinnen, dem Dokumentationsprogramm der Klinik entnommen werden.

2.4 Verwendete Ultraschallgeräte sowie Bild-und Befunddokumentation

Im Rahmen der fetalen Frühultraschallmessungen wurden die Geräte *Voluson[®] E8 Expert* und *Voluson 730[®] Expert* von *GE Healthcare[®]* (Chicago, IL, USA) sowie *iU22* von *Philips Healthcare[®]* (Hamburg, Deutschland) verwendet. Die Ultraschallsysteme waren mit hochauflösenden Transvaginalsonden (RIC 6-12, RIC 5-9, 3D9-3v) und Transabdominalsonden (RMC6, RAB4-8, C1-5, C9-4) ausgestattet.

2.4.1 Verwendete Auswertungssoftware

Die durch die Dokumentationssoftware *View point 5[®]* (*GE Healthcare[®]*, Chicago, IL, USA) und Mutterpass erhobenen Daten, wurden zunächst tabellarisch mittels *Microsoft Excel 2013[®]* (*Microsoft*, Redmond, WA, USA) erfasst, sortiert und kategorisiert. Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der Software *MATLAB 2017[®]* des US-amerikanischen Entwicklers *MathWorks[®]* (Natick, MA) und der *Statistics and Machine Learning ToolboxTM*.

2.5 Berechnung des Δ GA

Das Anhand der Zyklusdaten der Mutter bestimmte rechnerische GA nach LMP wurde mit dem aus der ultrasonographisch gemessenen SSL bestimmten GA verglichen.

Um aus der gemessenen SSL das entsprechende GA zu berechnen, wurde auf eine Formel zurückgegriffen, die laut Übereinstimmung der British Medical Ultrasound Society (BMUS), der Fetal Medicine Foundation (FMF) sowie dem National Screening Programme des britischen National Health Service (NHS) als die am besten geeignete

gilt, um das GA anhand der SSL zu berechnen [165, 192]. Die auf Hugh P. Robinson zurückzuführende [223, 234] und von Loughna und Chitty zitierte Formel, berechnet das GA wie folgt [165]:

$$\text{GA}_{\text{SSL}}/d = 8,052 \cdot ((\text{SSL}/\text{mm}) \cdot 1,037)^{\frac{1}{2}} + 23,73. \quad (2.2)$$

Danach wurde die Differenz (ΔGA) aus diesem sonographisch bestimmten GA (GA_{SSL}) und dem nach LMP berechnetem GA ($\text{GA}_{\text{rechn.}}$) ermittelt.

2.6 Auswertung und statistische Analyse

Im folgenden Abschnitt werden die zur Datenanalyse verwendeten statistischen Verfahren sowie die vorbereitende Datentransformation erläutert. Der erste Abschnitt beschreibt die Berechnung eines z-Scores für die Zielgröße Geburtsgewicht. Die folgenden Abschnitte beschreiben die verwendeten Regressionsmodelle für die Zielgrößen Geburtsgewichts-z-Score und ΔGA und die dazugehörigen Vorhersageintervalle.

2.6.1 Berechnung eines gestationsaltersbereinigten und ge-schlechtsunabhängigen z-Scores mit Hilfe der Wachstumskurven nach Maršál

Um die Ausprägungen quantitativer statistischer Merkmale bzw. die Werte unterschiedlicher Zufallsvariablen miteinander vergleichen zu können, lassen sich diese in standardisierte Zufallsvariablen, auch als z-Scores bezeichnet, mit einem Mittelwert μ von „Null“ und einer Varianz σ^2 von „Eins“ überführen. Die interessierende Variable X wird durch die lineare Transformation $X \rightarrow Z$ mit:

$$Z = \frac{X - \mu_x}{\sigma_x} \quad (2.3)$$

in die standardisierte Zufallsvariable Z überführt [39]. Der erhaltene Score ist dimensionslos und gibt an, um wie viele Standardabweichungen eine Beobachtung über dem Mittelwert (bei positivem Vorzeichen) bzw. darunter (bei negativem Vorzeichen) liegt und wird somit an einem typischen Kennwert für die Streubreite der Werte in der Population relativiert [39]. Folgt die Variable X zusätzlich einer Normalverteilung, so

folgt Z einer Standardnormalverteilung und die zu den z -Werten gehörigen Quantile lassen sich direkt einer Standardnormalverteilungstabelle entnehmen.

Die z -Transformation ist in dieser Arbeit auf eine der Zielgrößen – das kindliche Geburtsgewicht für ein gegebenes GA – angewandt worden. Dies erfolgte, um das Geburtsgewicht eines einzelnen Kindes zu einer gegebenen Gestationswoche ins Verhältnis zu einer definierten Normalpopulation desselben GA zu setzen. Ohne eine solche Kennzahl lässt sich eine gegebene Beobachtung, z.B. ein Geburtsgewicht von 3060 g eines weiblichen Neugeborenen in der 39+4 SSW, ohne weitere Kenntnisse, nicht als „durchschnittlich“, „über-“ oder „unterdurchschnittlich“ einordnen. Als verwendete Referenz- bzw. Normalpopulation dienten Nomogramme von Maršál *et al.* [170], dessen Arbeit Angaben zum altersabhängigen Mittelwert sowie zur Standardabweichungen entnommen und in o. g. Formel (2.3) eingesetzt wurden⁵. Wie in Abschn. 2.6 gezeigt wird, folgte der so berechnete z -Score in guter Näherung einer (Standard-)Normalverteilung, so dass der Score sich direkt in Perzentile übertragen ließ.

2.6.2 Regressionsmodelle und Korrelationsanalyse

Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse quantifiziert die Stärke der linearen Abhängigkeit zwischen den Ausprägungen zweier statistischer Merkmale bzw. Zufallsvariablen durch die Berechnung einer dimensionslosen Maßzahl, des Korrelationskoeffizienten. Dieser wird je nach Skalenniveau auf verschiedene Weise berechnet und nimmt Werte zwischen „minus Eins“ und „Eins“ (bei Skalen ohne Ordnung Werte zwischen „Null“ und „Eins“) an. „Eins“ („minus Eins“) bedeutet, dass eine exakt lineare Beziehung mit positiver (negativer) Steigung zwischen den betrachteten Merkmalen besteht. Ist der Korrelationskoeff-

⁵Maršáls Nomogramme zum Geburtsgewicht basieren auf Daten aus der skandinavischen Bevölkerung. Geburtsgewichtperzentilenkurven der deutschen Bevölkerung existieren zwar, beispielhaft sei die Arbeit von Voigt *et al.* genannt [275], mathematische Formeln oder Standardabweichungen werden in den genannten Publikationen allerdings nicht veröffentlicht und konnten demnach hier nicht als Vergleich dienen. In der Publikation von Maršál *et al.* werden zum einen alle dafür notwendigen Daten offengelegt, zum anderen sind diese Kurven als Referenzkurven auf den verwendeten Ultraschallgeräten (s. Abschn. 2.4) hinterlegt und haben demnach direkten Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung. Deshalb wurden sie in vorliegender Arbeit als Referenz herangezogen.

fizient „Null“ besteht keine lineare Abhängigkeit und die Merkmale heißen unkorreliert. Statistisch unabhängige Merkmale sind immer unkorreliert, umgekehrt können unkorrelierte Merkmale jedoch einen nichtlinearen Zusammenhang zeigen (s. bspw. [20, S. 97]). Da lineare Beziehungen die einfachste Art der Abhängigkeit darstellen, sich leicht untersuchen lassen und viele komplexere funktionale Zusammenhänge oft linear angenähert werden können, stellt die Korrelationsanalyse häufig, so auch hier, den Ausgangspunkt in der Untersuchung statistischer Zusammenhänge dar. Lineare Abhängigkeiten zwischen den betrachteten Merkmalen mit weiteren unbeobachteten Merkmalen können zu sog. Scheinkorrelationen (auch: versteckten Korrelationen) führen. Dies bedeutet, dass nachdem für die hierfür verantwortlichen Variablen „kontrolliert“ worden ist, die beobachtete Korrelation verschwindet bzw. die versteckte sichtbar wird. Aufgrund dieses Umstandes kann von einer Korrelation nicht auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung geschlossen werden (s. bspw. [20, Abschn. 3.2.5, 39, Abschn. 10.2.2]).

Einfache und multiple lineare Regression

Als Regression wird eine Gruppe von statistischen Analyseverfahren bezeichnet, bei welchen die Ausprägungen eines statistischen Merkmals, der Zielvariable, als mathematische Funktion der Ausprägungen einer Reihe von weiteren Merkmalen, der Eingangsvariablen geschätzt wird. Dies wird in Form einer Regressionsgleichung:

$$y = f(x_1, \dots, x_n) + \epsilon \quad (2.4)$$

ausgedrückt. Hierbei stellt y die Ausprägung der Zielgröße, $f(\cdot)$ eine Funktion der Eingangsgrößen x_1, \dots, x_n und ϵ eine additive Störgröße dar, welche zufällige und vom Modell nicht erklärte Abweichungen der y -Werte vom funktionalen Zusammenhang bündelt.

Die lineare Regression stellt ein parametrisches Verfahren dar, das heißt, die Form der funktionalen Abhängigkeit in Gleichung (2.4) wird vorgegeben⁶. Die Funktion $f(x_1, \dots, x_n)$ wird aus einer Funktionenschar $f(x_1, \dots, x_n; \beta_0, \dots, \beta_n)$, die durch eine endlichen Zahl freier Parameter β_0, \dots, β_n definiert ist, ausgewählt. Es werden diejenigen Parameter gesucht, welche am besten die vorliegenden Daten erklären.

⁶Im Gegensatz zu nicht-parametrischen Verfahren, welche keinen bekannten funktionalen Zusammenhang voraussetzen.

In vorliegender Arbeit kommt der einfachste Spezialfall eines solchen Verfahrens zur Anwendung, bei dem die geschätzte Funktion sowohl in den Parametern als auch in den Eingangsvariablen linear ist. Das Modell des Zusammenhanges zwischen der Zielgröße und den Eingangsgrößen der einfachen multiplen linearen Regression ist somit durch:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_n x_n + \epsilon \quad (2.5)$$

gegeben. Mit Hilfe von aus einer Messung bzw. Stichprobe erhobenen $(n + 1)$ -Tupeln $(y_i, x_{i1}, \dots, x_{in})$ werden die Parameter dieses Modells geschätzt. Mit y_i ist im Folgenden die i -te Ausprägung des Merkmals y und mit x_{ij} die i -te Ausprägung des Merkmals x_j in der Stichprobe bezeichnet. Die klassische Methode die Parameter β_0, \dots, β_n dieses Modells zu schätzen, stellt die, von Carl Friedrich Gauß entwickelte, Methode der kleinsten Quadrate (MKQ, KQ-Methode, Least Squares Method) dar. Diese beruht darauf, die Summe der quadrierten vertikalen Abstände der $(n + 1)$ -Tupel $(y_i, x_{i1}, \dots, x_{in})$ von der durch die Regressionsgleichung bestimmten Ebene zu minimieren [183, 263]. Die vertikale Abweichung des i -ten Stichproben-Tupels wird anhand des i -ten Residuums r_i :

$$r_i = y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_n x_{in}) = y_i - \hat{y}_i \quad (2.6)$$

beschrieben, entsprechend der Diskrepanz zwischen dem Beobachtungswert y_i und dem sich aus der Regressionsgleichung ergebenden Wert \hat{y}_i . Die Minimierung dieser Summe ($N =$ Größe der Stichprobe):

$$\sum_{i=1}^N r_i^2 \rightarrow \min ! \quad (2.7)$$

führt auf Schätzwerte $\hat{\beta}_0, \dots, \hat{\beta}_n$ und \hat{y}_i [183, 263]. Die berechneten Regressionskoeffizienten geben Aufschluss über die Stärke und Richtung des linearen Zusammenhanges (vgl. Korrelationsanalyse). *Zusätzlich* kann auf Basis des Modells für vorgegebene Werte der Prädiktoren der im Mittel zu erwartende Wert der Zielvariable geschätzt werden.

Modellvoraussetzungen der Multiplen Linearen Regression mit MKQ und Tests

Damit die Schätzung der Parameter des multiplen linearen Regressionsmodells, wie in (2.5) definiert, mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate zu brauchbaren Ergeb-

nissen führt, müssen die Voraussetzungen des klassischen linearen Regressionsmodells (zumindest in guter Näherung) erfüllt sein (vgl. [20, 39, 183, 263, 295]):

1. Das wahre Modell (Populationsmodell) ist linear in den Parametern und folgt demnach der Form in (2.5).
2. Der bedingte Erwartungswert des Störterms bei beliebig gegebenen Werten der Prädiktoren ist für alle Beobachtungen i gleich Null:

$$E[\epsilon_i | X_1, \dots, X_n] = 0 \quad .$$

Daraus folgt auch, dass die Störterme und Prädiktoren unkorreliert sein müssen:

$$\text{Cov}[\epsilon_i, X_j] = 0, \quad \text{für alle } j = 1, \dots, n$$

und der unbedingte Erwartungswert der Störterme verschwindet:

$$E[\epsilon_i] = 0 \quad .$$

3. Homoskedastizität: Bei beliebig vorgegebenen Werten der Prädiktoren besitzen die Störterme für alle Beobachtungen die gleiche (endliche) Varianz:

$$\text{Var}[\epsilon_i | X_1, \dots, X_n] = \sigma < \infty \quad .$$

4. Unkorrelierte Fehlerterme:

$$\text{Cov}[\epsilon_i, \epsilon_j] = 0, \quad \text{für alle } i, j = 1, \dots, N \text{ mit } i \neq j \quad .$$

5. Kein vorliegen perfekter Multikollinearität: Es gibt keine exakte lineare Beziehung zwischen einem Prädiktor und einem oder mehreren weiteren Prädiktoren des Modells.

Diese Annahmen (1. – 5.) stellen sicher, dass der kleinste-Quadrate-Schätzer nach dem Gauß-Markov-Theorem unter allen unverzerrten linearen Schätzern derjenige mit der minimalen Varianz und somit effizient ist [20, 183, 295]. Die zusätzliche Forderung:

- 6.

$$\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2) \quad ,$$

dass die Fehlerterme ϵ_i einer Normalverteilung (\mathcal{N}) mit Erwartungswert „Null“ und Varianz σ^2 folgen, erlaubt es sowohl in einfacher Weise Konfidenzintervalle für die Regressionskoeffizienten als auch Konfidenz- und Prognoseintervalle für, die mit Hilfe der Regressionsgleichung geschätzten bedingten Mittelwerte der Zielvariablen, zu berechnen. Des Weiteren erlaubt diese Annahme die einfache Berechnung von Signifikanztests der einzelnen Steigungskoeffizienten und des Gesamtmodells.

2.6.3 Einflussvariablen als Prädiktoren für die Zielvariable: Vorhersageintervalle

Die in Abschn. 2.6.2 genannten Voraussetzungen 1. – 6. ermöglichen es in einfacher Weise Konfidenzintervalle für die geschätzten Modellparameter ($\hat{\beta}_j$) und Mittelwerte der Zielvariablen der multiplen linearen Regression zu berechnen. Diese Konfidenzintervalle werden derart berechnet, dass für das gegebene Schätzverfahren unter Wiederholung mit gleicher Grundpopulation und Stichprobengröße (N) die Intervalle mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit den „wahren Parameter“ enthalten (hier 95%). Die Intervallbreite ist ein Maß für die Präzision des Schätzverfahrens eines Parameters.

Vorhersageintervalle (VI) für eine Punktschätzung $\hat{y}(\mathbf{x}^*)$ der Zielvariablen auf Basis des Regressionsmodells, geben einen Bereich an, der unter wiederholter Ausführung des Schätzverfahrens mit gleicher Stichprobengröße aus der selben Grundpopulation mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit die nächste Beobachtung y_{N+1} zu gegebenen Werten der Prädiktoren $\mathbf{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)^t$ enthält. Vorhersageintervalle berücksichtigen die zusätzliche Streuung der Beobachtungen um ihren Erwartungswert $\hat{y}(\mathbf{x}^*)$.

Sowohl Konfidenz- als auch Vorhersageintervalle sind in den zentralen Übersichtsgrafiken der betrachteten Regressionsmodelle eingetragen worden.

2.6.4 Methoden zur Überprüfung der Regressionsmodellannahmen und Verteilungsannahmen

Um die Interpretierbarkeit der berechneten statistischen Kennzahlen der multiplen linearen Regressionsmodelle (Regressionskoeffizienten, Bestimmtheitsmaße, Konfidenz- und Vorhersageintervalle, Signifikanztest) abzusichern, sind die im Abschnitt 2.6.2

geschilderten Modellvoraussetzungen anhand spezieller Übersichtsgrafiken und Tests überprüft worden. Es ist nicht möglich die „wahren“ Modellparameter bzw. das „wahre“ Modell zu ermitteln, sondern immer nur näherungsweise Stichprobenwerte. Aus diesem Grund können die Störterme ϵ_i nicht direkt untersucht werden. Als Näherung bzw. Ersatz werden die Residuen r_i (d.h. die Differenz zwischen Beobachtungswerten und den durch das Modell vorhergesagten Werten) herangezogen (vgl. [246]).

Darüber, welche Graphiken und Tests zur Überprüfung der Voraussetzungen zum Einsatz kamen, wird im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben.

Als zentrale Übersichtsgraphik diene für jedes Modell eine Auftragung der beobachteten Zielgrößenwerte gegen die mit Hilfe des Modells berechneten Erwartungswerte der Zielgröße. Anhand einer solchen Graphik kann die Stärke des gefundenen Zusammenhanges eingeordnet werden. Des Weiteren können in dieser Ausreißer identifiziert werden und sie liefert Hinweise auf Heteroskedastizität oder mögliche Korrelationen bzw. Muster in den Residuen.

Partielle-Residuen-Plots dienen dazu mögliche Nichtlinearitäten im Zusammenhang zwischen der Zielgröße und den einzelnen Prädiktoren aufzudecken. In diesen Plots wird gegen den jeweiligen Prädiktor x_j die Summe aus Residuum und $\beta_j x_j$, das sog. Partielle-Residuum des Prädiktors, aufgetragen. So lässt sich erkennen wie stark Nichtlinearitäten im Verhältnis zum durch das Modell erklärten linearen Zusammenhang zwischen Prädiktor und Zielgröße ausfallen.

Um mögliche Heteroskedastizität aufzudecken (d.h. Verletzung der 3. Annahme in Abschn. 2.6.2) wurde ein Plot der absoluten studentisierten Residuen gegen die durch das jeweilige Modell vorhergesagten Werte erstellt. Als rechnerischer Test auf Heteroskedastizität diene eine Variante des White-Tests [283], die in wooldridge [295] geschildert wird und als Matlab-Routine zur Verfügung stand.

Normalverteilte Fehlerterme stellen die Grundlage für die berechneten Signifikanztests, Konfidenz- und Vorhersageintervalle dar. Aus diesem Grund sind stellvertretend die Residuen in Normalverteilungsplots eingetragen worden. In diesem sind Abweichungen der empirischen Verteilung der Beobachtungen von den theoretisch berechneten Quantilen einer Normalverteilung als Abweichung von der 45°-Geraden zu sehen [94, 97]. Zusätzlich ist ebenfalls der z-Score des Geburtsgewichts mit einem Normalverteilungsplot untersucht worden um Rückschlüsse über Geburtsgewichtspersentilen zu

ermöglichen.

Für eine zusätzliche rechnerische Prüfung der Normalverteilungsannahme sind die Residuen der Regression(en) und die z-Scores mit Hilfe des Anderson-Darling-„goodness-of-fit“-Tests (AD-Test) [68] auf Standardnormalverteilung getestet worden. Mit diesem lassen sich metrisch skalierte Zufallsvariablen auf Abweichungen von verschiedenen Verteilungsfunktionen testen. Er wird häufig zur Testung auf Normalverteilung benutzt und zeichnet sich im Vergleich zu anderen Verteilungstests, insbesondere in den Randbereichen, durch eine hohe Teststärke aus [95, 265].

Ob gravierende Multikollinearität unter den Prädiktoren vorlag, ist mit Hilfe der Konditionszahl der Koeffizienten-Korrelationsmatrix überprüft worden (diese liefert unabhängig von der Skalierung und dem Mittelwert der Merkmale ein robustes Kriterium) [60]. Hierbei deutet ein Wert > 30 das Vorliegen gravierender Multikollinearität zwischen den Prädiktoren an, Werte unterhalb werden als akzeptabel betrachtet [27, 60].

Für eine detaillierte Darstellung zu den genannten Tests und Graphiken sei an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur (z.B. [27, 246]) verwiesen.

3 | Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

3.1.1 Mütterliche Charakteristika

Unter Berücksichtigung aller in Abschn. 2.2 genannter Ein- und Ausschlusskriterien, konnten letztlich 1234 Einlingsschwangerschaften von 1175 teilnehmenden Frauen im Alter zwischen 15-46 Jahren (Mittelwert (34 ± 5) Jahre) in die Studie inkludiert werden. Rund 30 % der Frauen ($n = 342$, 29.1 %) waren bei Erstvorstellung im Studienzeitraum Nulliparae, hiervon gebaren 21 im Verlauf der Studienzeit ein weiteres Kind. 833 Schwangere (70.9 %) hatten zuvor bereits ein Kind entbunden. Im Mittel lag die Parität bei 1.2 Entbindungen (unter Nichtberücksichtigung der aktuellen Schwangerschaft). Durch Geschwistereinschluss veränderten sich unsere Regressionsergebnisse nicht, weswegen Geschwisterkinder mitberücksichtigt wurden. In 57 Fällen wurden zwei Schwangerschaften einer Frau ausgewertet. Eine Teilnehmerin hat im betrachteten Zeitraum von sechs Jahren drei Einlingsschwangerschaften ausgetragen.

Die SSL-Messung im Pränatalzentrum Lübeck erfolgte im Mittel am 88.9. Tag (Median = 89. Tag) der Schwangerschaft, entsprechend $12 + 4.8$ SSW. Nur bei einem kleinen Anteil der Schwangerschaften ($n = 115$, 9.3 %) kamen im Vorfeld assistierte Reproduktionstechniken zum Einsatz. Knapp die Hälfte der Schwangeren ($n = 541$, 46.0 %) galt gemäß WHO-Definition mit einem Body-Mass-Index $\geq 25.0 \text{ kg m}^{-2}$ als übergewichtig. Davon wiesen 209 (17.8 % der Gesamtteilnehmerinnen) einen Adipositas Grad I auf (BMI $\geq 30.0 \text{ kg m}^{-2}$), 75 Schwangere (6.38 % d. Gesamtteilnehmerinnen) hatten einen Body-Mass-Index von $\geq 35.0 \text{ kg m}^{-2}$ (gem. WHO Adipositas Grad II). Insgesamt 29 Schwangere (2.47 %) galten mit einem BMI $\geq 40.0 \text{ kg m}^{-2}$ (gem. WHO Adipositas

Grad III) zum Zeitpunkt des ETS als stark adipös. Demgegenüber waren 18 Schwangere (1.53 %) zum Anamnesezeitpunkt untergewichtig ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg m}^{-2}$).

Hinsichtlich der Genussmittelanamnese gaben 118 Frauen (10.0 %) an, weiter Nikotinkonsumentinnen zu sein. Eine Glukosetoleranzstörung wurde in 139 Fällen (11.3 %, 128 Frauen: 10.9 %) dokumentiert. Ein vorbestehender arterieller Hypertonus wurde bei 33 Frauen (2.8 %, 34 Fälle: 2.8 %) in der Patientenakte dokumentiert. Blutungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft ließen sich in 108 (8.8 %) der betrachteten Schwangerschaften feststellen. Bei etwas weniger als einem Drittel der teilnehmenden Frauen ($n = 327$, 27.8 %) waren in der Schwangerschaftsanamnese ein oder mehrere Abort(e) dokumentiert.

3.1.2 Neonatale Charakteristika

Geburtsparameter von 1234 Neugeborenen, 638 männlichen (51.7 %) und 596 weiblichen (48.3 %), wurden in der Datenauswertung berücksichtigt. Das GA bei Geburt betrug im Mittel (274 ± 12) Tage. Die Spannweite der Schwangerschaftsdauer betrug 179-298 Tage. 115 Feten wurden mit Hilfe von assistierten Reproduktionstechniken gezeugt. In diesen Fällen war das Konzeptionsdatum sicher bekannt. Es wurden 83 Kinder (6.7 %) vor 37+0 SSW geboren ($\text{GA} \leq 258$ Tage) und erfüllten somit die Kriterien der Frühgeburtlichkeit. Vier Kinder (0.32 %) wurden nach 294 Tagen (ab 42+0 SSW) entbunden und galten somit als übertragen. Lediglich drei Kinder wurden am errechneten Termin (0.4 %) bei 40+0 SSW entbunden. Die fetale Wachstumsentwicklung erwies sich in 1164 Fällen (94.3 %) als unauffällig, d. h. mit einem GA-entsprechenden Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Gewichtsperzentile. Mit einem absoluten Geburtsgewicht von < 2500 g galten 51 Neugeborene (4.1 %) als *Low Birth Weight (LBW)*. Davon galten 11 (8.9 %) mit einem Geburtsgewicht < 1500 g als *Very Low Birth Weight (VLBW)-Infant* bzw. ein Neugeborener mit < 1000 g als *Extremely Low Birth Weight (ELBW)-Infant*. In Abhängigkeit vom GA bei Geburt wurden 27 Neugeborene (2.2 %) als *Small for Gestational Age (SGA)* identifiziert, entsprechend einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Gewichtsperzentile. Mit einem GA-entsprechenden Geburtsgewicht oberhalb der 90. Gewichtsperzentile galten 43 Neugeborene (3.5 %) als *Large for Ge-*

*stational Age (LGA)*¹ und mit einem Geburtsgewicht > 4500 g galten 26 Neugeborene (2.1 %) als außergewöhnlich schwer (*Exceptionally Large Newborn*).

Ein pathologisches restriktives Wachstum, entsprechend einer IUGR (vgl. Abschn. 1.3.2), wurde in vier Fällen (0.3 %) im Schwangerschaftsverlauf dokumentiert.

Geburtsgewicht bei Mädchen

Das mittlere Geburtsgewicht der betrachteten 596 weiblichen Neugeborenen betrug (3390 ± 500) g (Median = 3380 g). Abb. 3.1 zeigt die Messwerte der weiblichen Geburtsgewichte (y-Achse) in Abhängigkeit vom GA (x-Achse) in Form einer Punktwolke. Zusätzlich ist die geschlechtsspezifische Wachstumskurve nach Maršál [170] im Koordinatensystem als Referenzkurve (in Rot entsprechend des Mittelwertes) hinterlegt. Um den Mittelwert herum ist der Bereich innerhalb einer Standardabweichung (in Türkis) und zwischen einer und zwei Standardabweichungen (in Grün) farblich gekennzeichnet.

Die Referenzkurve zeigt bei niedrigem GA (um ca. 150-200 Tage) ein zunehmendes Wachstum des Geburtsgewichtes, das in ein nahezu konstantes Wachstum (d.h. eine lineare Zunahme des Geburtsgewichtes) im mittleren Bereich der Kurve übergeht. Bei längerer Schwangerschaftsdauer (ab ca. 270 Tagen) flacht das Wachstum ab, so dass ein angedeuteter S-förmiger Kurvenverlauf entsteht. Beim Vergleich der Messwerte mit der Wachstumskurve n. Maršál fällt auf, dass die Geburtsgewichte des Studienkollektivs eine gute Übereinstimmung mit jenen aus Maršáls skandinavischer Vergleichsgruppe zeigen. Es zeigt sich, dass der Anteil der Messpunkte innerhalb einer Standardabweichung um die Referenzkurve für Mädchen mit 67.28 % und innerhalb von zwei Standardabweichungen 93.46 % beträgt. Diese liegen nahe bei den Anteilen von 68.27 % und 95.45 %, die bei einer Normalverteilung der Ausprägungen um die Mittelwertkurve zu erwarten wären.

Geburtsgewicht bei Jungen

Das mittlere Geburtsgewicht der 638 männlichen Neugeborenen betrug (3500 ± 600) g (Median = 3550 g). Abb. 3.2 wurde äquivalent zu Abb. 3.1.2 der weiblichen Neugeborenen erstellt: Es zeigt das Geburtsgewicht der Jungen in Abhängigkeit vom GA

¹Per Definition galten 118 (9.6 %) Neugeborene als *Large for Gestational Age (LGA)* mit einem Geburtsgewicht zwischen 4000 g und 4449 g.

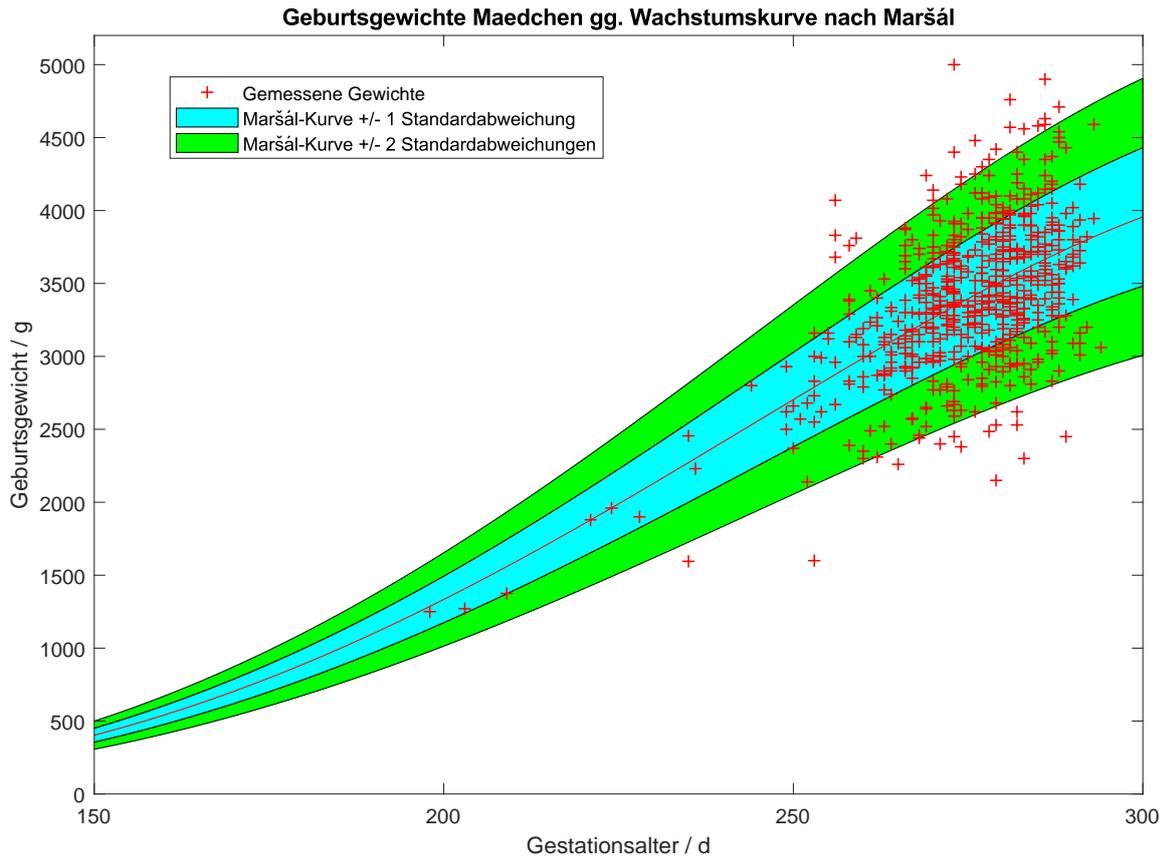


Abbildung 3.1: Geburtsgewichte der weiblichen Neugeborenen (y-Achse) in Abhängigkeit vom Gestationsalter (x-Achse) als rote Punktwolke dargestellt. Zusätzlich ist die geschlechtsspezifische Wachstumskurve nach Maršál [170] im Koordinatensystem als rote Referenzkurve eingezeichnet. Der eine Standardabweichung umfassende Bereich um die Kurve ist in Türkis, der Bereich zwischen einer und zwei Standardabweichungen um die Kurve ist in Grün eingefärbt.

im Vergleich zu der geschlechtsspezifischen Gewichtskurve nach Maršál [170]. Analog der Abb. für das weibliche Geschlecht, zeigt der Verlauf der Beobachtungspunkte den Zusammenhang zwischen GA und Geburtsgewicht, welcher zudem eine gute Übereinstimmung mit den Daten aus Maršáls Wachstumskurven aufweist. Ähnlich wie die Beobachtungswerte für weibliche Neugeborene, liegen die Messpunkte der Geburtsgewichte der männlichen Neugeborenen mit einem Anteil von 70.38% innerhalb einer Standardabweichung um die Mittelwertkurve n. Maršál bzw. von 95.45% innerhalb von zwei Standardabweichungen um diese. Dies sind auch hier annähernd die Anteile von 68.27% und genau 95.45%, die bei einer Normalverteilung um die Mittelwertkurve zu erwarten wären. Die Referenzkurve für Jungen zeigt analog der Kurve für Mädchen zunächst ein geringes, ansteigendes, Wachstum bei niedrigem Gestationsalter (um GA

< 220 Tagen), eine nahezu lineares Wachstum (i. S. einer konstanten Zunahme des Geburtsgewichtes) im mittleren Bereich der Kurve, welches sich bei länger anhaltender Schwangerschaftsdauer erneut abflacht (ab ca. 260 Tagen).

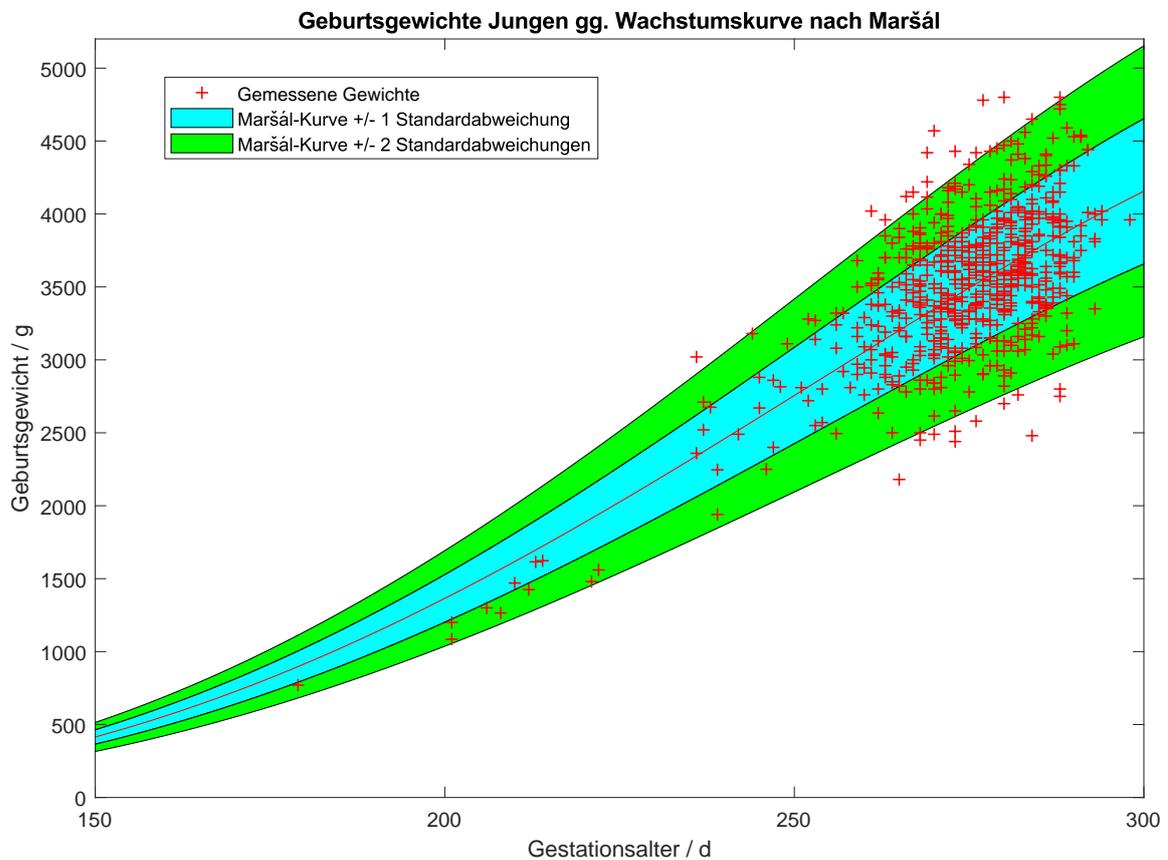


Abbildung 3.2: Geburtsgewichte der männlichen Neugeborenen (y-Achse) in Abhängigkeit vom GA (x-Achse) als rote Punktvolke dargestellt. Zusätzlich ist die geschlechtsspezifische Wachstumskurve nach Maršál [170] im Koordinatensystem als rote Referenzkurve eingezeichnet. Der eine Standardabweichung umfassende Bereich um die Kurve ist in Türkis, der Bereich zwischen einer und zwei Standardabweichungen um die Kurve ist in Grün eingefärbt.

Gestationsalter- und geschlechtsbereinigter z-Score

Wie in Abschn. 2.6.1 beschrieben, wurde zur besseren Vergleichbarkeit und Einordnung der kindlichen Geburtsgewichte im Studienkollektiv eine z-Transformation durchgeführt, deren Vergleichsgrundlage die Wachstumskurven nach Maršál (1996) [170] bilden. Ein zuvor erstelltes Streudiagramm mit den beobachteten Rohdaten des Geburtsgewichts in Abhängigkeit des GA zeigt Abb. 3.3. Da sowohl eine bekannte Abhängigkeit des Geburtsgewichts von Schwangerschaftsalter (= definiert Wachstum) und Geschlecht

besteht, ergibt es Sinn, den z-Score für das Geburtsgewicht von diesen beiden bekannten Einflussgrößen zu bereinigen, um nachfolgend in statistischen Tests den Einfluss anderer (maternaler) Parameter leichter einschätzen zu können.

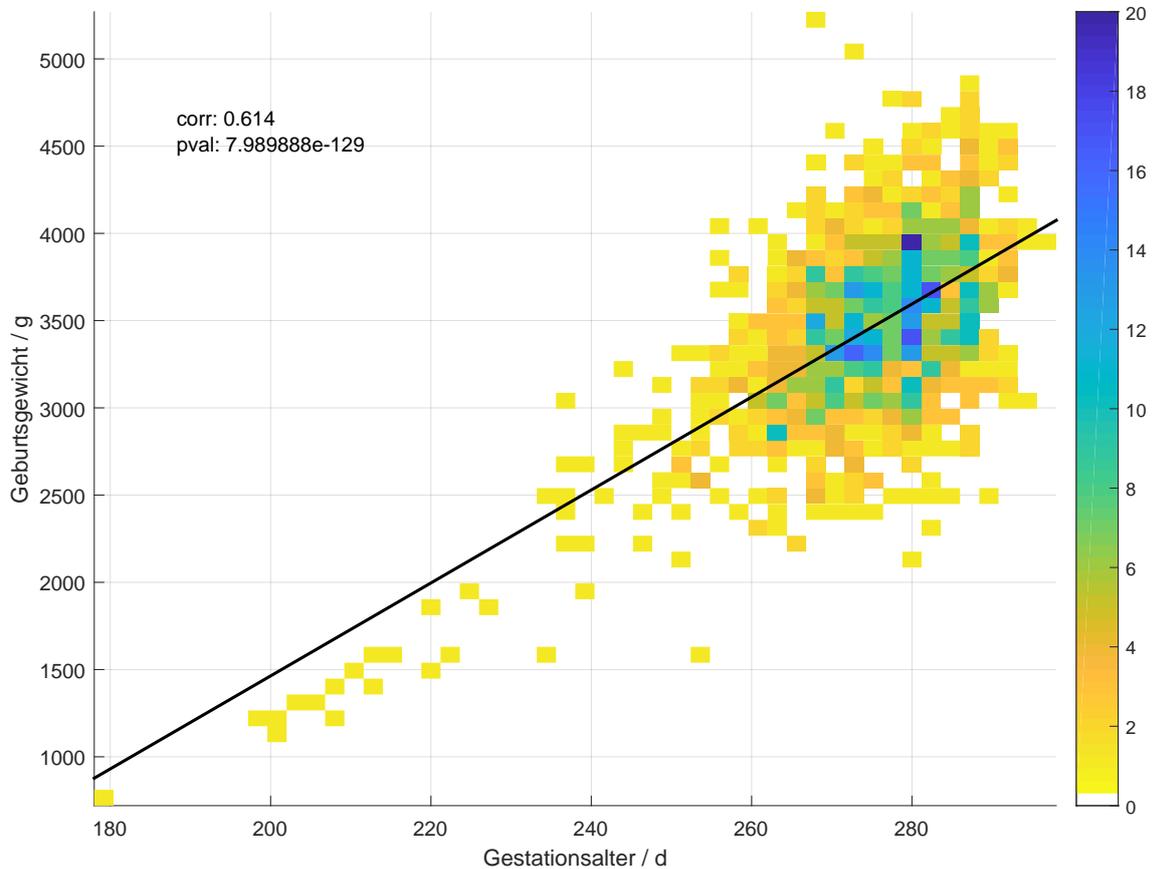


Abbildung 3.3: Streudiagramm sämtlicher Geburtsgewichte im Studienkollektiv gegen das zugehörige GA. Die rechts abgebildete Farbskala kodiert die Anzahl der Messwerte im jeweiligen Kästchen. Mit eingezeichnet ist die Regressionsgerade des Gewichts gegen das GA und der damit verbundene Korrelationskoeffizient mit p-Wert. Im Gegensatz zur Abb. 3.4 des gestationsalters- und geschlechtsbereinigten z-Scores, ist eine starke Abhängigkeit des Gewichts vom GA sichtbar.

Einen solch „bereinigten“ z-Score zeigt Abb. 3.4. Aufgezeichnet ist der z-Score des kindlichen Geburtsgewichtes in Abhängigkeit vom GA in Tagen. Im Vergleich zur äquivalenten Darstellung des nicht-bereinigten z-Scores in Abb. 3.3, zeigt die nun horizontal durch Null verlaufende Regressionsgrade keine sichtbare Abhängigkeit des z-Scores vom GA und kindlichem Geschlecht mehr. Dies wird durch den verschwindenden Korrelationskoeffizienten n. Pearson (nunmehr $\rho = 0.003$ bei $p = 0.92$ widerspiegelt im Vgl. zu $\rho = 0.614$ bei $p = 8.0 \times 10^{-129}$ in Abb. 3.3).

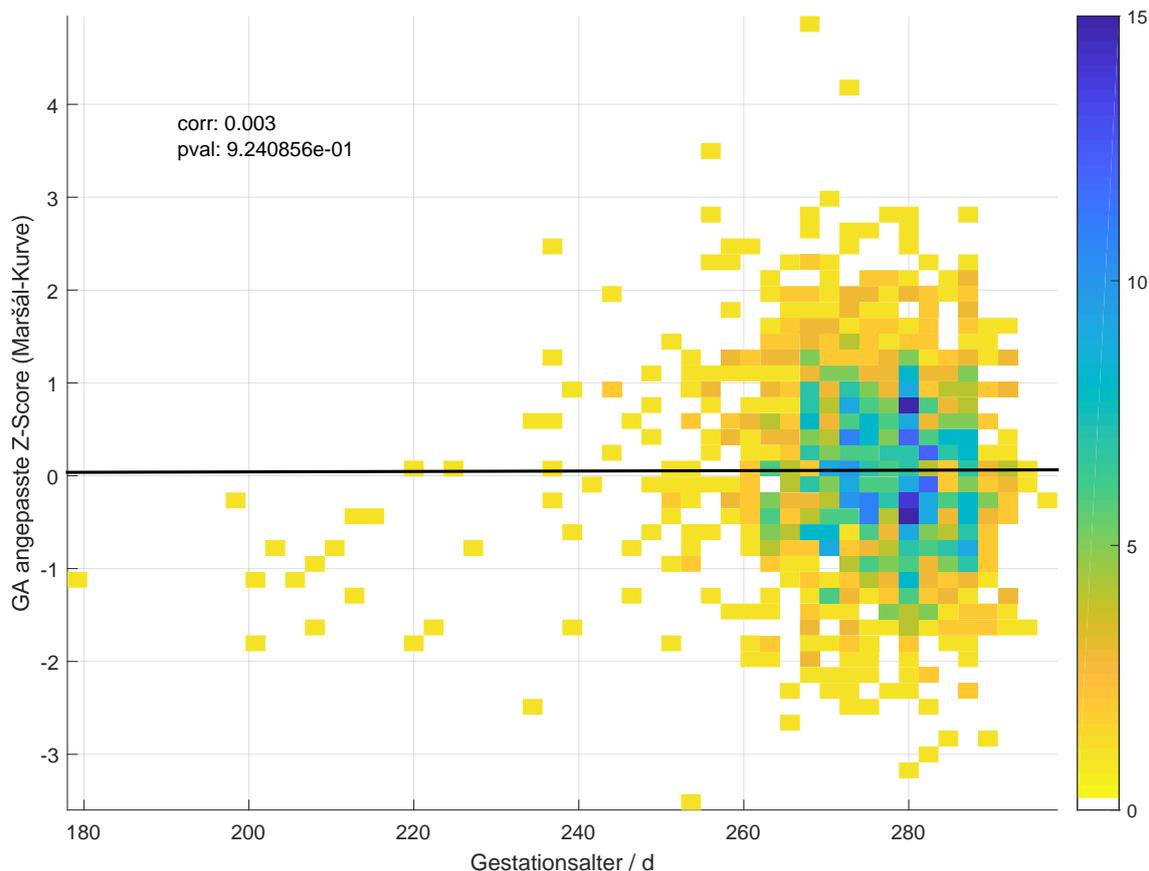


Abbildung 3.4: Streudiagramm des gestationsalters- und geschlechtsbereinigten z-Scores der Neugeborenen gegen das zugehörige Gestationsalter, die rechts abgebildete Farbskala kodiert die Anzahl der Messwerte im jeweiligen Kästchen. Zusätzlich eingezeichnet ist die Regressionsgerade des z-Scores gegen das Gestationsalter und der damit verbundene Korrelationskoeffizient mit p-Wert. Erwartungsgemäß ist keine nennenswerte Abhängigkeit der z-Score vom Gestationsalter mehr sichtbar (vgl. auch Abb. 3.3).

3.2 Test des z-Scores auf Standardnormalverteilung

Im folgenden Abschnitt sind die bereinigten z-Scores auf Normalverteilung überprüft worden, da sich bei Normalverteilung auf einfache Art und Weise Rückschlüsse über die Perzentilen ziehen lassen. Hierzu ist zum einen eine graphische Methode und zum anderen der Anderson-Darling-Test verwendet worden.

3.2.1 Quantil-Quantil (Q-Q)-Diagramm

In Abb. 3.5 ist das Q-Q-Diagramm des bereinigten z-Scores gegen eine Standardnormalverteilung zu sehen. D. h. es sind die Quantile der empirischen Verteilungsfunktion

des Scores in ein Koordinatensystem eingetragen, dessen y-Achse derart skaliert ist, dass die 45°-Gerade mit den Quantilen der Standardnormalverteilung zusammenfällt. Es zeigte sich, dass die Verteilung der Wertepaare weitestgehend der Normalverteilung entspricht.

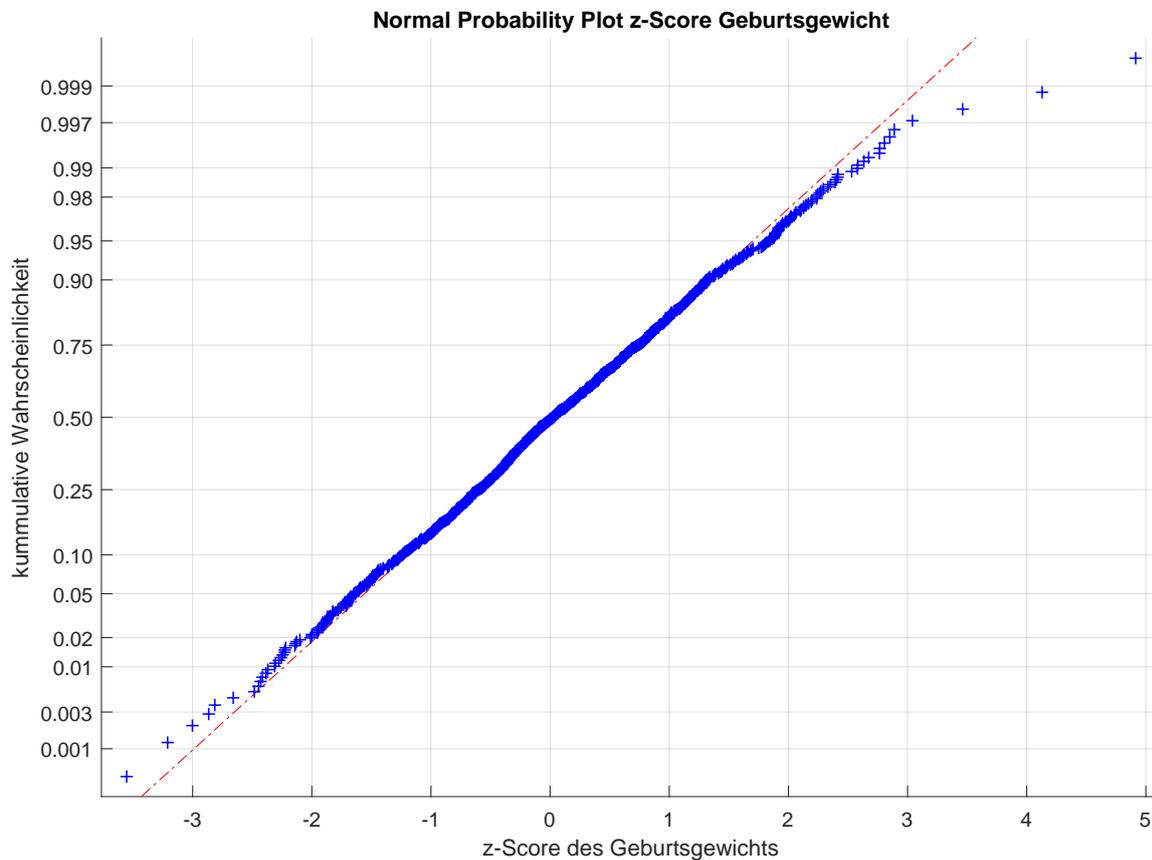


Abbildung 3.5: Normalverteilungsplot der bereinigten z-Scores im Studienkollektiv (Q-Q-Plot dessen 45°-Gerade mit den Quantilen der Standardnormalverteilung zusammenfällt). Auf der x-Achse sind z-Scores und auf der y-Achse Quantile der Standardnormalverteilung eingetragen. Den aufsteigend sortierten z-Score-Werten in der Stichprobe sind ihre kumulierten relativen Häufigkeiten zugeordnet und als blaue Kreuze abgebildet. Über einen weiten Bereich fallen diese mit der 45°-Gerade zusammen. Nur an den Randbereichen sind Abweichungen von der Normalität sichtbar.

3.2.2 Anderson-Darling-Test

Die graphische Überprüfung des z-Scores der Geburtsgewichte, welche auf eine Standardnormalverteilung hinwies, wurde zusätzlich mit Hilfe des Anderson-Darling-Testes rechnerisch überprüft. Die zu überprüfende Nullhypothese (H_0)

$$H_0 = \text{z-Score}_{\text{Geburtsgewicht}} \text{ folgt einer Standardnormalverteilung} \quad (3.1)$$

konnten bei definiertem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ nicht abgelehnt werden, da die Teststatistik (A) kleiner dem kritischen Grenzwert ($A_{critical}$) war:

$$(A = 0.06561 \leq A_{critical} = 0.7514) \text{ mit } p = 0.086. \quad (3.2)$$

Die $z\text{-Score}_{\text{Geburtsgewicht}}$ konnte demnach als normalverteilt betrachtet werden.

3.3 Auswirkungen früher GA-Diskrepanzen auf das Geburtsgewicht

3.3.1 Gestationsalterdiskrepanzen ΔGA im Studienkollektiv

Die Spannweite der erfassten GA-Diskrepanzen für den betrachteten Zeitraum der 11+0 SSW bis 13+6 SSW betrug -5.18 Tage bis +9.79 Tage. Bei negativen Vorzeichen wurde der Fet ultrasonographisch kürzer als seinem Alter entsprechend gemessen und die entsprechende Anzahl von Tagen jünger geschätzt als mit Hilfe von Zyklusdaten prognostiziert. Bei positivem Vorzeichen galt andersherum, dass der Fet zum Zeitpunkt der SSL-Messung länger als seinem Alter entsprechend gemessen und älter als mit der kalendarischen Methode geschätzt wurde. Im Mittel betrug die Differenz für die 1234 Beobachtungswerte +2.23 Tage (Median = 2.18 Tage). D. h. tendenziell wurde das Alter der Feten mit Hilfe der SSL-Messung um etwas mehr als zwei Tage höher geschätzt.

3.3.2 Korrelation zwischen ΔGA und Geburtsgewichts z-Score: Einfache lineare Regression

Die Abb. 3.6 zeigt die graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen einer im ersten Trimenon der Schwangerschaft auftretenden GA-Diskrepanz und dem Geburtsgewicht eines Neugeborenen im Studienkollektiv (ausgedrückt als z-Score). Es kann eine schwache lineare Abhängigkeit zwischen ΔGA und z-Score beobachtet werden. Es zeigt sich eine schwache Korrelation [61] der Parameter mit einem Korrelationskoeffizienten n. Pearson von $\rho = 0.2078$, mit 0.95- Konfidenzintervall von [0.1538, 0.2606] ($p = 1.67 \times 10^{-13}$).

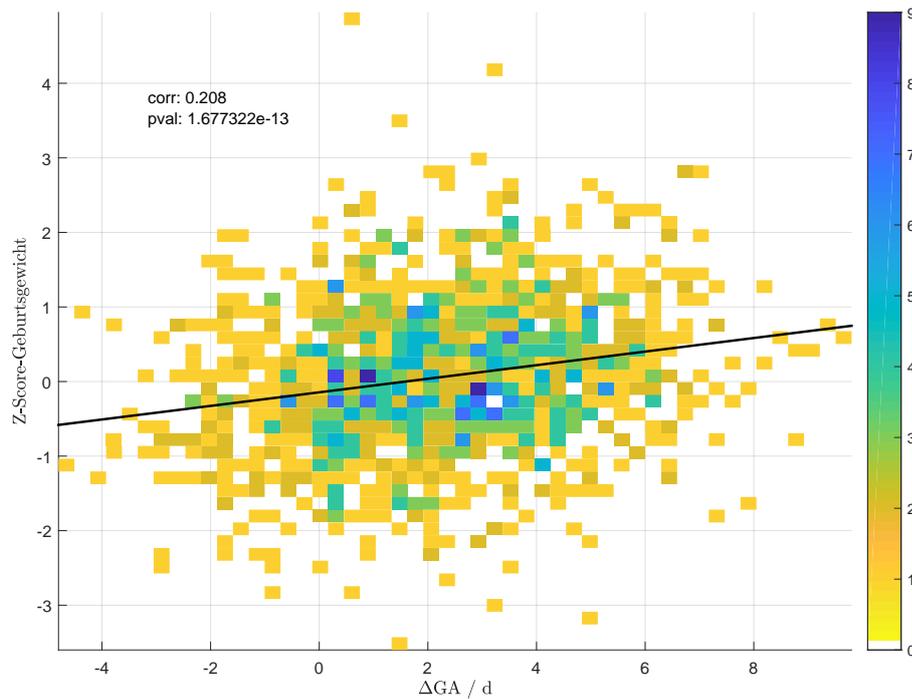


Abbildung 3.6: Streudiagramm der beobachteten Geburtsgewichts-z-Scores gegen die zugehörigen Gestationsaltersdiskrepanzen in Tagen. Die Anzahl der Beobachtungen pro Kästchen ist mit der rechtsseitigen Farbskala kodiert. Des Weiteren ist die einfache Regressionsgerade zwischen den beiden Größen und der Korrelationskoeffizient nach Pearson mit zugehörigem p-Wert dargestellt.

3.3.3 Einflussgrößen auf den z-Score des Geburtsgewichts: Multiple lineare Regression

Die Tab. 3.1 zeigt die Ergebnisse einer multiplen linearen Regression über die Zielvariable z-Score des Geburtsgewichtes (y) in Abhängigkeit verschiedener fetaler und maternaler Einflussvariablen (x_k). Untersucht wurde der Einfluss der vier metrischen Variablen maternaler BMI in kg m^{-2} , Körperlänge in cm, Lebensalter in Jahren (a) sowie ΔGA in Tagen (d). Des Weiteren sind sieben Einflussvariablen als Dummy-Variablen in das Modell eingegangen: Parität (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Nulliparität und „Eins“ bei Parität größer „Null“), Konzeptionsmodus (Variablenwert „Null“ bei assistierter Reproduktion und „Eins“ bei spontaner Empfängnis), Aborte (Variable nimmt den Wert „Null“ an, bei keinen Aborten in der Schwangerschaftsanamnese, ansonsten „Eins“), vaginale Blutungen (Variablenwert „Null“ bei keinen vaginalen Blutungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft, bei Auftreten von Blutungen den Wert „Eins“), Nikotin (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Nicht-Raucherinnen und „Eins“ bei

Frauen, die angaben, während der Schwangerschaft zu rauchen), Hypertonie (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Normotonie, bei Hypertonie den Wert „Eins“) sowie die Einflussgröße Diabetes mellitus 1 bzw. 2 oder GDM (bei keinerlei Glukosetoleranzstörung nimmt die Variable auch hier den Wert „Null“ an, bei Vorhandensein einer solchen Störung den Wert „Eins“). Zu jeder Einflussgröße ist der dazugehörige Regressionskoeffizient β_k , der Standardfehler s_{β_k} desselbigen, der p-Wert sowie die t-Statistik für den zweiseitigen t-Test zur Überprüfung der Nullhypothese angegeben, die besagt, dass β_k gleich „Null“ ist.

Bei zugrundegelegtem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0.05$ zeigten die Folgenden maternalen Einflussvariablen einen signifikanten Einfluss auf den Erwartungswert des Geburtsgewichts-z-Scores: der BMI ($\beta_1 = 0.031 \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$, $p = 1.3 \times 10^{-8}$), die Körperlänge ($\beta_2 = 0.038 \text{ cm}^{-1}$, $p = 7.6 \times 10^{-19}$), das Vorhandensein von Aborten in der Schwangerschaftsanamnese ($\beta_5 = 0.17$, $p = 0.009$) sowie der Nikotinkonsum in der Schwangerschaft ($\beta_7 = -0.30$, $p = 0.0016$). Eine Abweichung bei Bestimmung des Schwangerschaftsalters, ausgedrückt als ΔGA , erwies sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor hinsichtlich des Geburtsgewicht-z-Scores ($\beta_{10} = 0.081 \text{ d}^{-1}$, $p = 1.1 \times 10^{-11}$).

Keine Signifikanz zeigten die Prädiktoren: mütterliches Alter, Konzeptionsmodus, Parität, Blutungen im ersten Trimenon, Hypertonie sowie Glukosetoleranzstörungen. Das kindliche Geschlecht ist als Kontrolle zur Überprüfung des Modells eingegangen und zeigte erwartungsgemäß keinen Einfluss auf den geschlechtsbereinigten z-Score.

Das Gesamtmodell erwies sich mit einem p-Wert von 1.73×10^{-32} als signifikant. Der Anteil der mit Hilfe des Modells erklärten Varianz an der Gesamtvarianz der z-Score innerhalb der Studienpopulation, abzulesen am R^2 , betrug 0.138.

Die Ergebnisse für ein verkleinertes Modell, das nur die signifikanten Prädiktoren berücksichtigt, sind in Tab. 3.2 dargestellt. Sie untermauern die Ergebnisse aus Tab. 3.1 und zeigen, dass mit einer geringeren Anzahl an Prädiktoren gleichwertige Vorhersageergebnisse zu erzielen sind. Dieselben Prädiktoren (maternaler BMI, Körperlänge, Aborte, Nikotinkonsum und ΔGA) zeigen sowohl Signifikanz als auch nahezu unveränderte Regressionskoeffizienten.

Mit beiden Modellen konnte ein positiver Einfluss der mütterlichen Körperlänge, ihres BMI und dem Vorhandensein von stattgehabten Aborten auf den z-Score des Geburtsgewichtes festgestellt werden. Auch im kleineren Modell vergrößerte sich der

Tabelle 3.1: Lineares Modell 1 für Geburtsgewichts-z-Score (y) als abhängige Größe: $y = \beta_0 + \sum_{k=1}^{11} \beta_k x_k$

	β_k -Koeffizient	s_{β_k}	t-Statistik	p-Wert
y-Achsenabschnitt	-7.3	0.8	-9.6	3.5e-21
x_1 : BMI	0.031 m ² kg ⁻¹	0.005 m ² kg ⁻¹	5.7	1.3e-08
x_2 : Mat. Körperlänge	0.038 cm ⁻¹	0.004 cm ⁻¹	9.0	7.6e-19
x_3 : Mat. Alter	-0.001 a ⁻¹	0.006 a ⁻¹	-0.2	0.83
x_4 : Parität	0.12	0.06	1.8	0.068
x_5 : Aborte	0.17	0.06	2.6	0.0085
x_6 : Vag. Blutungen	0.04	0.10	-0.44	0.66
x_7 : Nikotin	-0.30	0.10	-3.2	0.0016
x_8 : Hypertonie	-0.02	0.17	-0.14	0.88
x_9 : Diabetes & GDM	-0.07	0.09	-0.77	0.44
x_{10} : Δ GA	0.081 d ⁻¹	0.012 d ⁻¹	6.8	1.1e-11
x_{11} : Geschlecht	-0.06	0.06	-1.06	0.29
x_{12} : Konzeptionsmodus	-0.03	0.10	-0.34	0.73
Anzahl der Beobachtungen	1234	F-Statistik vs. konst. Modell		16.3
Freiheitsgrade	1221	p-Wert		1.73e-32
RMSE	0.964			
R^2	0.138	korrigiertes R^2		0.129

Erwartungswert des z-Scores mit steigendem Δ GA. Einen negativen Einfluss auf den Vorhersagewert des z-Scores zeigte lediglich der mütterliche Nikotinkonsum während der Schwangerschaft.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Regression sei an dieser Stelle eine Beispielrechnung für das kleinere Modell aus Tab. 3.2 angeführt. So ergibt sich nach dem Modell für Schwangere Frauen mit einer Körperlänge von 170 cm, einem BMI von 23 kg m⁻² ohne stattgehabte Aborte und ohne Nikotinkonsum und mit einem Δ GA

Tabelle 3.2: Lineares Modell für Geburtsgewichts-z-Score (y) als abhängige Größe: $y = \beta_0 + \sum_{k=1}^5 \beta_k x_k$ (nur signifikante Einflussgrößen)

	β_k -Koeffizient	s_{β_k}	t-Statistik	p-Wert
y-Achsenabschnitt	-7.4	0.7	-10	3.1e-23
x_1 : BMI	0.030 m ² kg ⁻¹	0.005 m ² kg ⁻¹	5.8	9.2e-09
x_2 : Mat. Körperlänge	0.038 cm ⁻¹	0.004 cm ⁻¹	9.1	3.2e-19
x_3 : Aborte	0.18	0.06	2.9	0.0035
x_4 : Nikotin	-0.31	0.09	-3.3	0.0011
x_5 : Δ GA	0.082 d ⁻¹	0.012 d ⁻¹	7.0	3.8e-12
Anzahl der Beobachtungen	1234	F-Statistik vs. konst. Modell		38.1
Freiheitsgrade	1228	p-Wert		2.03e-36
RMSE	0.963			
R^2	0.134	korrigiertes R^2		0.131

von 2.2 d einen mittleren z-Score des Geburtsgewichts von (s. (2.5)):

$$\hat{y} = \sum_{k=1}^5 \beta_k x_k = 0.030 \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1} \cdot 23 \text{ kg m}^{-2} + 0.038 \text{ cm}^{-1} \cdot 170 \text{ cm} \\ + 0.18 \cdot 0 + -0.31 \cdot 0 + 0.082 \text{ d}^{-1} \cdot 2.2 \text{ d} = \underline{0.0100}.$$

3.4 Einflussfaktoren auf Δ GA in der Frühschwangerschaft

Nach Identifizierung der frühen GA-Diskrepanzen (Δ GA) stellte sich die Frage, ob maternale Charakteristika das frühe fetale Wachstum derart beeinflussen, dass sie eine messbare Abweichung des ermittelten Gestationsalters bedingen, welche u. U. eine Korrektur des prognostizierten Entbindungstermins nahelegen würden.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein multiples lineares Regressionsmodell für die Zielvariable Δ GA betrachtet. Untersucht wurde der Einfluss der drei metrischen Variablen maternaler BMI in kg m⁻², Körperlänge in cm und Lebensalter in Jahren.

Acht Einflussvariablen gingen als Dummy-Variablen in das Modell ein: Parität (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Nulliparität und Eins bei Parität größer „Null“), Aborte (Variable nimmt den Wert „Null“ an, bei keinen Aborten in der Schwangerschaftsanamnese, ansonsten „Eins“), vaginale Blutungen (Variablenwert „Null“ bei keinen vaginalen Blutungen im ersten Trimenon der Schwangerschaft, bei Auftreten von Blutungen den Wert „Eins“), Nikotin (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Nichtraucherinnen und „Eins“ bei Frauen, die angaben, während der Schwangerschaft zu rauchen), Hypertonie (Variable nimmt den Wert „Null“ an bei Normotonie, bei Hypertonie den Wert „Eins“) sowie die Einflussgröße Diabetes mellitus 1 bzw. 2 oder GDM (bei keinerlei Glukosetoleranzstörung nimmt die Variable den Wert „Null“ an, bei Vorhandensein einer solchen Störung den Wert „Eins“). Als fetale Einflussgröße ging einzig das Geschlecht in das Regressionsmodell ein (das männliche Geschlecht kodiert mit Variablenwert „Null“, das weibliche Geschlecht kodiert mit Variablenwert „Eins“). Zu jeder Einflussgröße ist der dazugehörige Regressionskoeffizient β_k , der Standardfehler s_{β_k} desselbigen, der p-Wert sowie die t-Statistik für den zweiseitigen t-Test zur Überprüfung der Nullhypothese, die besagt, dass β_k gleich „Null“ ist, angegeben. Tab. 3.3 zeigt die Ergebnisse des beschriebenen Modells. Bei zugrunde gelegtem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0.05$ zeigten zwei maternalen Parameter einen signifikanten Einfluss auf den bedingten Mittelwert des Δ GA: Die Körperlänge ($\beta_2 = 0.021 \text{ d cm}^{-1}$, $p = 0.04$) und das Lebensalter der Mutter ($\beta_5 = 0.045 \text{ d a}^{-1}$, $p = 0.0009$). Das fetale Geschlecht wies ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable Δ GA auf ($\beta_{10} = -0.29 \text{ d}$, $p = 0.003$). Dies ist so zu interpretieren, dass das Δ GA eines weiblichen Feten im Mittel – bei Konstanzhaltung der anderen Einflussgrößen – 0.29 Tage geringer ausfällt als das eines männlichen. Für alle anderen genannten Variablen ließ sich im betrachteten Modell kein Zusammenhang mit dem Δ GA nachweisen.

3.5 Graphiken und Regressionsdiagnostik zur Überprüfung der Modellannahmen

Da die Ergebnisse der Regressionsanalysen nur anhand der statistischen Kennzahlen aus den Tabellen 3.1, 3.2 und 3.3 nicht ausreichend bewertet werden können, sind für

Tabelle 3.3: Lineares Modell für ΔGA (y) als abhängige Größe: $y = \beta_0 + \sum_{k=1}^{10} \beta_k x_k$

	β_k -Koeffizient	s_{β_k}	t-Statistik	p-Wert
y-Achsenabschnitt	-2.3	1.8	-1.3	0.20
x_1 : BMI	$-0.009 \text{ d m}^2 \text{ kg}^{-1}$	$0.013 \text{ d m}^2 \text{ kg}^{-1}$	-0.72	0.47
x_2 : Mat. Körperlänge	0.021 d cm^{-1}	0.010 d cm^{-1}	2.0	0.042
x_3 : Mat. Alter	0.045 d a^{-1}	0.014 d a^{-1}	3.3	0.00085
x_4 : Parität	-0.08 d	0.16 d	-0.50	0.62
x_5 : Aborte	0.24 d	0.15 d	1.5	0.12
x_6 : Vag. Blutungen	-0.2 d	0.2 d	-0.95	0.34
x_7 : Nikotin	-0.4 d	0.2 d	-1.8	0.069
x_8 : Hypertonie	-0.4 d	0.4 d	-1.1	0.28
x_9 : Diabetes & GDM	-0.3 d	0.2 d	-1.2	0.2
x_{10} : Geschlecht	-0.29 d	0.13 d	-2.2	0.028
Anzahl der Beobachtungen	1234	F-Statistik vs. konst. Modell	3.43	
Freiheitsgrade	1223	p-Wert	0.00019	
RMSE	2.33			
R^2	0.0273	korrigiertes R^2	0.0193	

jedes Modell spezielle Graphiken erstellt und Tests durchgeführt worden. Dies war u. a. zur Überprüfung der in Abschn. 2.6.2 geschilderten Modellannahmen unerlässlich. Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Tests und der graphischen Analysen gegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist ein Teil dieser Grafiken im Anhang aufgeführt (s. Abschn. A.2).

Als zentrale Übersichtsgraphik dient für jedes Modell ein Streudiagramm der beobachteten Werte gegen die durch das Modell vorhergesagten Werte. Zusätzlich eingetragen wurden das 95 %-Konfidenzintervall und das 95 %-Vorhersageintervall des Gesamtmodells. Diese Graphik veranschaulicht sowohl die Erklärungsmacht des jeweiligen Modells, d. h. den durch das Modell erklärten Anteil der Varianz [246], wie auch dessen Signifikanz (s. u.). Darüber hinaus sind in dieser Graphik die Residuen des Modells

als vertikale Abstände der Punkte von der Geraden $x = y$ zu sehen. Deshalb ist die Abbildung gut geeignet, um verschiedene Verletzungen der Modellannahmen, wie z. B. Heteroskedastizität oder Autokorrelation der Residuen, aufzudecken. Einflussreiche Beobachtungen sind ebenfalls darin zu erkennen. Die Linearität zwischen Prädiktoren und Zielvariable wird durch eine Reihe von Partiellen-Residuen-Plots (s. u.) für jeden metrischen Prädiktor² überprüft.

Partielle-Residuen-Plots eignen sich, um die Bedeutung von Nichtlinearitäten im Verhältnis zum linearen Anteil des Zusammenhanges zwischen dem betrachteten Prädiktor und der Zielvariable aufzuzeigen. Ein Plot des i -ten partiellen Residuums kann als Darstellung der Abhängigkeit der Zielvariable vom i -ten Prädiktor verstanden werden, nachdem für die Einflüsse aller weiteren Prädiktoren des Modells korrigiert worden ist [246].

Zur genaueren Prüfung der Homoskedastizität der Residuen ist für jedes Modell ein Plot der Absolutwerte der studentisierten Residuen gegen die vorhergesagten Werte erstellt worden. Zusätzlich sind die Residuen dem sog. White-Test unterzogen worden. Die Normalverteilung der Residuen ist graphisch anhand von Q-Q-Plots und mathematisch mit dem Anderson-Darling-Test kontrolliert worden. Die Modelle sind mit Hilfe der Konditionszahl der Prädiktoren-Korrelationsmatrix auf Multikollinearität untersucht worden (angelehnt an [60]).

Modell 1: Lineares Modell für Δ GA (y) als abhängige Größe

Die Abb. 3.7 zeigt ein Streudiagramm der beobachteten Δ GA-Werte gegen die anhand des multiplen linearen Regressionsmodells 3.3 vorhergesagten Werte. In Übereinstimmung mit dem niedrigen berechneten Bestimmtheitsmaß R^2 von 0.027 streuen die Beobachtungen sehr weit um die Gerade $x = y$. Dass die Streuung in Richtung dieser Gerade fast schon so groß ist wie die Streuung senkrecht dazu, veranschaulicht die geringe Erklärungsmacht dieses Modells. Nichtsdestotrotz zeigt die Graphik an, dass das Modell signifikant ist, d. h. eine signifikante Verbesserung gegenüber einer simplen Vorhersage durch den Mittelwert leistet. Dies ist daran zu erkennen, dass sich in das 95 %-Konfidenzintervall keine horizontale Linie einpassen lässt. Die Streuung der

²Z.B. BMI, maternale Körperlänge, Δ GA.

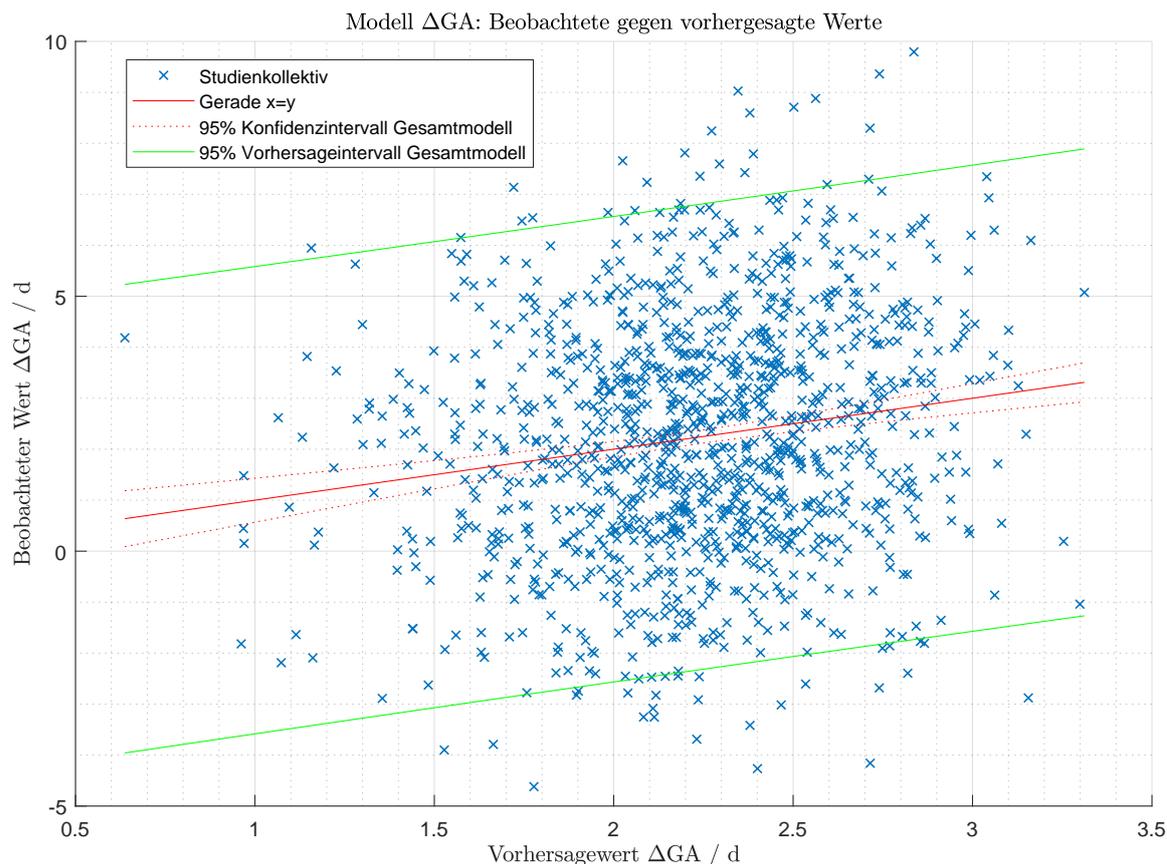


Abbildung 3.7: Streudiagramm der beobachteten gegen die vorhergesagten ΔGA -Werte. Die Gerade $x = y$ ist in rot eingetragen und gibt den Verlauf des Erwartungswertes wieder. Zwischen den rot gestrichelten Linien verläuft das 95%-Konfidenzintervall derselben und zwischen den grünen durchgezogenen Linien das 95%-Vorhersageintervall. Der vertikale Abstand der Beobachtungen von der Geraden entspricht dem jeweiligen Residuum.

Datenpunkte um die Gerade ist symmetrisch und über den gesamten Wertebereich weitestgehend konstant und zeigt keine klar erkennbaren Muster oder Trends. Die Graphik weist damit auf keine Verletzungen der o. g. Modellannahmen hin - insbesondere ist keine Heteroskedastizität erkennbar. Die Graphik deutet nicht auf gravierende Ausreißer hin.

Die Graphik 3.8 der gegen die Vorhersagewerte aufgetragenen Absolutbeträge der studentisierten Residuen zeigt weitestgehende Homoskedastizität. Auch der White-Test [283, 295] verwarf die Nullhypothese konstanter Fehlervarianz (= Homoskedastizität) nicht ($p = 0.36$) bei zugrunde gelegtem $\alpha = 0.05$. Die Partiellen-Residuen-Plots in Abb. A.1, A.2 und 3.9 (die beiden erstgenannten sind im Anhang zu sehen) zeigen keine nennenswerten Nichtlinearitäten in den (nicht-dichotomen) Prädiktoren maternaler

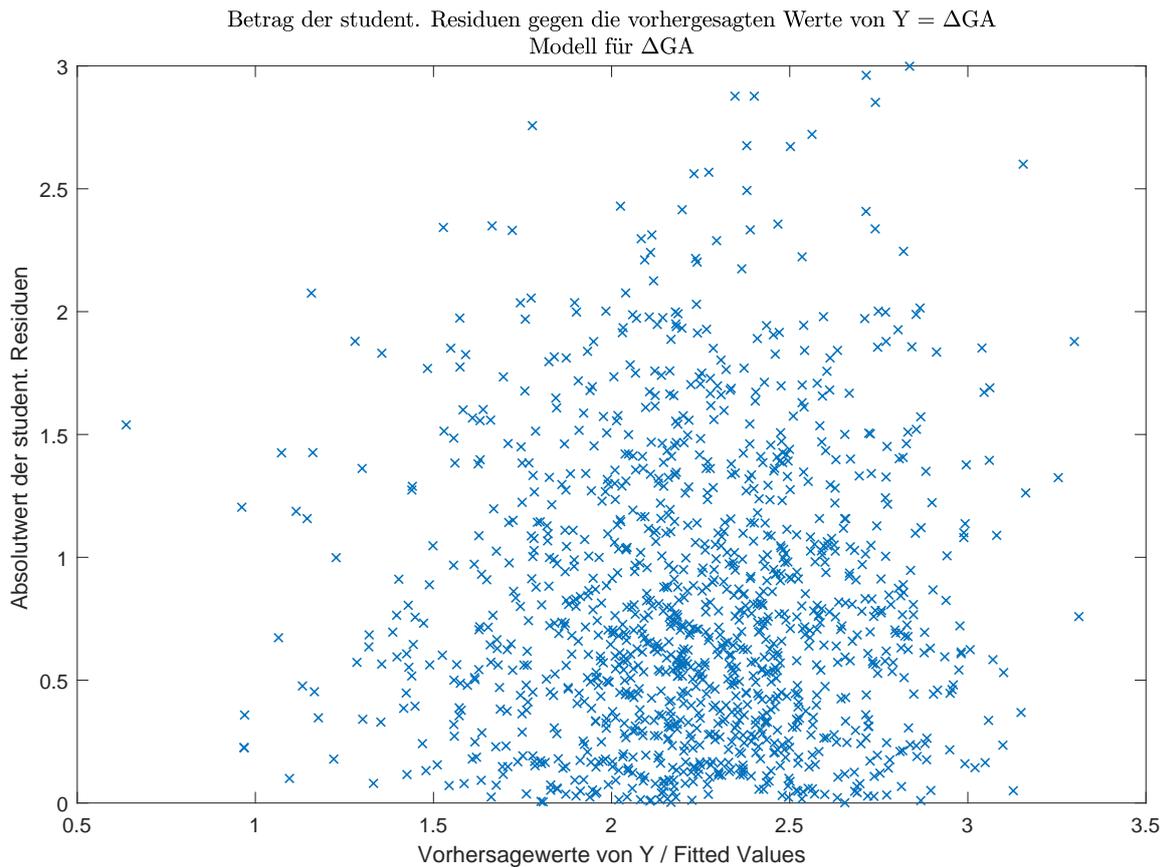


Abbildung 3.8: Betrag der studentisierten Residuen des linearen Modells für ΔGA . Die Streuung ist weitestgehend gleichmäßig und trendfrei.

BMI, Körperlänge und Alter an.

Der Normalverteilungsplot der Residuen in Abb. 3.10 weist nur geringfügige Abweichungen von der Normalität in den Randbereichen der Verteilung auf. Der Anderson-Darling-Test konnte die Normalverteilungsannahme bei $\alpha = 0.05$ nicht zurückweisen, so dass näherungsweise von einer Normalverteilung der Residuen ausgegangen werden kann.

Die Korrelationsmatrix der Prädiktoren des Modells wies eine Konditionszahl von 2.48 auf und deutet damit nicht auf das Vorliegen von relevanter Multikollinearität hin (Konditionszahlen > 10 bzw. > 30) [27, 60].

Lineare Modelle für den Geburtsgewichts-z-Score als abhängige Größe

Die Überprüfung des großen (Tab. 3.1) und des verkleinerten linearen Regressionsmodells (Tab. 3.2) für den Geburtsgewichts-z-Score erfolgte analog zu der vorangehenden

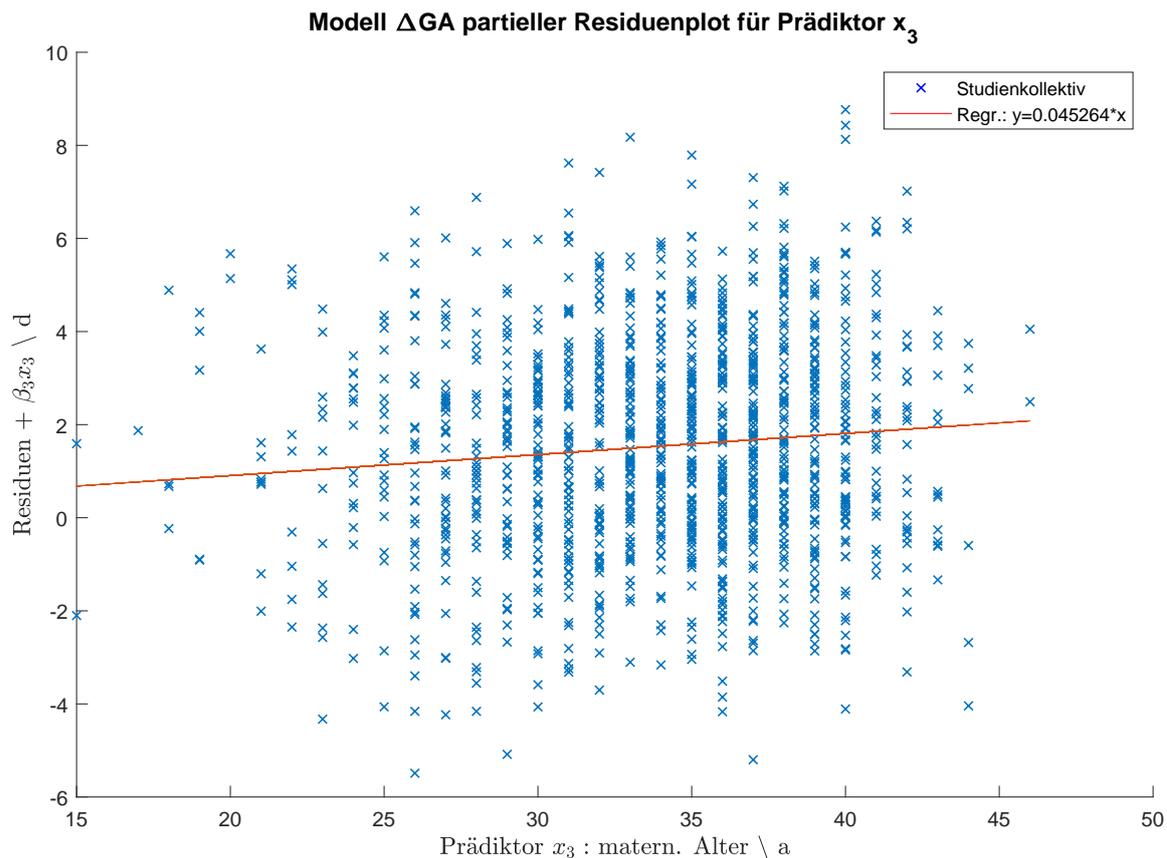


Abbildung 3.9: Stellvertretend ist hier einer von drei Partielle-Residuen-Plots für das ΔGA -Regressionsmodell abgebildet. Er zeigt die Abhängigkeit der Zielvariable ΔGA vom maternalen Alter nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein nicht-linearer Trend zu erkennen.

Überprüfung des Regressionsmodells für ΔGA . Die gleichen Übersichtsgrafiken sind erstellt und die gleichen Tests zur Anwendung gekommen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse hiervon im Anhang unter A.2 aufgeführt.

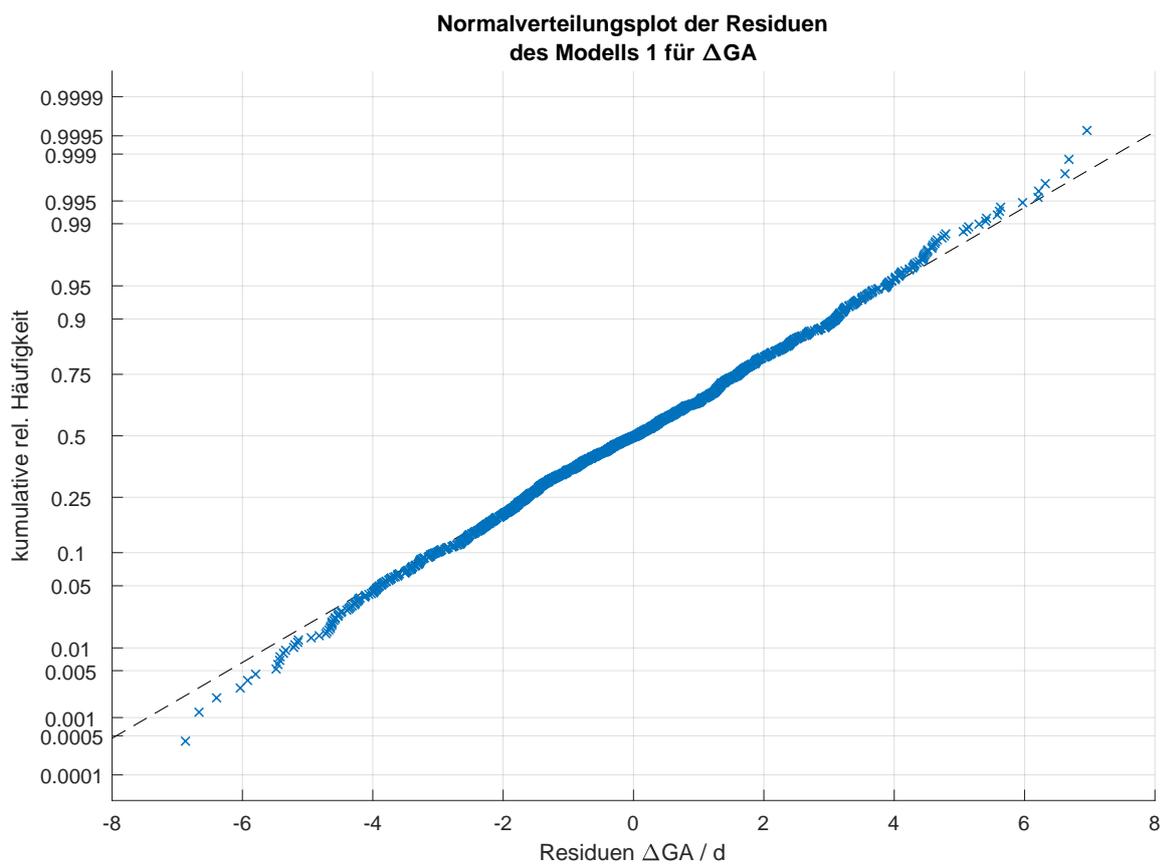


Abbildung 3.10: Diese Abbildung zeigt einen Normalverteilungsplot der Residuen des linearen Modells für ΔGA . Es sind nur sehr geringfügige Abweichungen am rechten und linken Rand zu erkennen.

4 | Diskussion

4.1 Maternale Einflussfaktoren in der Frühschwangerschaft

Das einfache multiple lineare Regressionsmodell (s. Abschn. 3.3.3) sollte Aufschluss darüber geben, ob ein relevanter Anteil der Variabilität des fetalen Wachstums im ersten Trimenon mit Hilfe verschiedener maternaler Parameter und des kindlichen Geschlechts erklärt werden kann. Relevant bedeutet hier, dass sich diese in messbaren systematischen Abweichungen in den Differenzen aus dem durch die ultrasonographische SSL-Messung abgeleiteten und durch das anhand der LMP geschätzten GA (ausgedrückt als ΔGA) abbilden lässt. Besonderes Interesse galt der Frage, ob die ermittelten Effekte eine Größenordnung erreichen, die eine Korrektur des geschätzten GA nahelegen würden und somit direkten Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung nähmen.

Die wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Regression sind in der Übersichtsgrafik Abb. 3.7 und der Tab. 3.3 dargestellt. Das Streudiagramm der beobachteten gegen die vorhergesagten ΔGA -Werte zeigt, dass das Modell signifikant ist. Dies ist daran zu erkennen, dass das 95 %-Konfidenzintervall des Regressionsmodells die Mittelwertshorizontale nicht mit einschließt. Dies wiederum deutet darauf hin, dass mindestens einer der Prädiktoren unter den Modellvoraussetzungen Erklärungsmacht besitzt. Die Überprüfung der Modellvoraussetzungen in Abschn. 3.5 und A.2 zeigt, dass diese in guter Näherung erfüllt sind.

Die sehr große Streuung der Beobachtungen um die Gerade, in Übereinstimmung mit den eingezeichneten breiten 95 %-Prognoseintervallen, zeigt, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Varianz von ΔGA durch das Modell erklärt werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit dem niedrigen Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0.0273$, wonach nur

2.73 % der Varianz in den Beobachtungen durch das Modell erklärt werden. Die hierdurch im Idealfall im Mittel erzielbaren Verbesserungen des GA-Schätzwertes befinden sich demnach nicht in einer klinisch relevanten Größenordnung. Aufgrund der Vielzahl an hormonellen, genetischen, epigenetischen, ernährungs- und umweltbedingten Einflüssen, denen ein Embryo im frühen Wachstum ausgesetzt ist (s. Abschn. 1.3.1 und 1.3.2), überrascht der geringe Anteil der erklärten Varianz nicht. Hinzu kommt der Effekt der Messunsicherheit der Ultraschallmessung und der zugrundeliegenden LMP-Schätzung (vgl. Abschn. 4.3). Wie in Tab. 3.3 dargestellt, erwiesen sich einzig die Regressionskoeffizienten für die maternale Körperlänge ($\beta_2 = 0.021 \text{ d cm}^{-1}$, $p = 0.042$) und ihres Lebensalters ($\beta_5 = 0.045 \text{ d a}^{-1}$, $p = 0.00085$) als signifikante Einflussgrößen auf das ΔGA . Das fetale Geschlecht wies ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable ΔGA ($\beta_{10} = -0.29 \text{ d}$, $p = 0.0028$) auf. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Resultaten vorangegangener Arbeiten. Demnach sind männliche Feten bereits im ersten Trimenon im Mittel länger als weibliche [28, 43]. Bezüglich maternaler Einflussfaktoren weisen Arbeiten darauf hin, dass die SSL eines Feten positiv assoziiert ist mit dem Lebensalter der Mutter [40, 85, 185]. In der Arbeit von Mook-Kanamori *et al.* [185] betrug die Assoziation zwischen fetaler SSL und maternalem Lebensalter $0.79 \text{ mm/Lebensjahr}$ ($0.95 \text{ CI}=0.41\text{--}1.18 \text{ mm/Lebensjahr}$). Auch die Arbeit von Di Gravio *et al.* [85] betätigte die Assoziation zwischen SSL und maternalem Alter. Hier waren die fetalen Wachstumsparameter vom ersten bis zum dritten Trimenon signifikant kleiner bei jungen Müttern. Dieses Ergebnis hatte auch unter Betrachtung der Kovariablen sozioökonomischer Status der Mutter, Parität, BMI sowie ihrer Körperlänge in genannter Arbeit Bestand [85]. Die genauen Ursachen für den beobachteten Zusammenhang bleiben unklar, die Autoren mutmaßen jedoch, dass eine schlechtere Partitionierung von Nährstoffen und ein im Vergleich schlechterer maternofetaler Nährstofftransport bei jüngeren Frauen ein möglicher Erklärungsansatz sein könnte [85]. Für den gefundenen positiven Zusammenhang zwischen der maternalen Körperlänge und dem fetalen Wachstum im ersten Trimenon finden sich in der Literatur weitere Belege [212, 225]. Auch Rode *et al.* [225] fanden in ihrer Population von 8370 Schwangerschaften eine positive Assoziation zwischen maternaler Körperlänge und SSL. Zusätzlich fanden sie, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, einen negativen Zusammenhang zwischen maternalem Nikotinkonsum und der SSL. Einschränkend

ist hier zu erwähnen, dass für dieses Ergebnis nur jeweils der isolierte Zusammenhang zwischen entweder Rauchen oder Körperlänge und SSL im ersten Trimenon betrachtet wurde, ohne Berücksichtigung möglicher Kovariablen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und unter Berücksichtigung möglicher Kovariablen ist die Arbeit von Prabhu *et al.* [213] zu erwähnen. Demnach fand sich keine Beeinträchtigung der SSL bei Raucherinnen im ersten Trimenon. Wachstumsdiskrepanzen zeigten sich hingegen im zweiten und dritten Trimenon.

Als weiterer Einflussfaktor auf das Δ GA wurde das Vorhandensein von vaginalen Blutungen im ersten Trimenon untersucht, welches im Allg. mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte einhergeht [23, 206, 236, 281]. Bisher ist wenig darüber bekannt, ob auch ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Blutungen und dem frühen fetalen Wachstumsmuster besteht. Bottomley *et al.* [40] betrachteten den Einfluss bestehender vaginaler Blutungen, abdominaler Schmerzen und auffälliger Schwangerschaftsanamnese auf die fetale SSL und konnten keinen Zusammenhang feststellen. Auch vorliegende Arbeit konnte einen solchen nicht aufzeigen.

4.2 Prädiktoren für den Geburtsgewichts-z-Score

Von den in vorliegender Arbeit untersuchten und in Abschn. 3.3.3 dargestellten mütterlichen Einflussvariablen hatten lediglich die mütterliche Körperlänge ($\beta_2 = (0.038 \pm 0.004) \text{ cm}^{-1}$, $p = 7.6 \times 10^{-19}$), ihr BMI zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung ($\beta_1 = (0.031 \pm 0.005) \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$, $p = 1.3 \times 10^{-8}$), sowie das Vorhandensein von stattgehabten Aborten ($\beta_5 = 0.17 \pm 0.06$, $p = 0.0085$) einen statistisch signifikanten positiven Einfluss auf den mittleren Geburtsgewichts-z-Score des Neugeborenen. Einen negativen, d. h. restriktiven Wachstumseinfluss, zeigte der Nikotinkonsum ($\beta_7 = -0.3 \pm 0.1$, $p = 0.0016$), während kein signifikanter Einfluss der untersuchten Parameter mütterliches Lebensalter, Parität, vaginale Blutungen im ersten Trimenon, arterielle Hypertonie, Konzeptionsmodus oder Glukosetoleranzstörungen auf die Zielgröße des Geburtsgewichts-z-Score nachgewiesen werden konnte. Die erhobene Gestationsaltersdiskrepanz erwies sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor ($\beta_{10} = (0.081 \pm 0.012) \text{ d}^{-1}$, $p = 1.1 \times 10^{-11}$).

4.2.1 Einfluss maternaler Charakteristika

Hinsichtlich der maternalen Körperlänge scheint es unter genetischen Gesichtspunkten betrachtet schlüssig, dass Kinder von großgewachsenen Müttern nicht nur eine größere Körperlänge aufweisen, wie bei Betrachtung der Einflussfaktoren auf das Δ GA im vorherigen Abschnitt bereits erläutert wurde, sondern dass diese gleichzeitig auch ein höheres Geburtsgewicht haben. Dies ist in guter Übereinstimmung mit zahlreichen vorangehenden Studien [150, 212, 274, 288, 289]. Auch die positive Korrelation zwischen mütterlichem (prägestationalem) BMI und kindlichem Geburtsgewicht ist vielfach beschrieben [21, 122, 132, 212, 288]. Oft wird diese durch genetische und epigenetische Faktoren, wie u. a. die maternale Ernährungssituation, erklärt [103, 132]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine hochkalorische, auf einem hohen Fettanteil basierende Ernährung vor und während der Schwangerschaft, eine Hochregulation von Genen für spezifische plazentare Nährstofftransporter¹ bedingt. Dies führt zu einem Überangebot an Nährstoffen im Plazentakreislauf und einer Überversorgung mit resultierender Wachstumssteigerung des Feten² [100, 226, 260]. Die in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung gelangten Untersuchungen von molekularen Signalwegen in plazentarem Gewebe mit Betrachtung der Plazenta als metabolisch aktivem Gewebe („*metabolically active tissue*“ [87]) legen nahe, dass Mediatoren aus maternalen Adipozyten³ das fetale Wachstum signifikant beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit konnte keinen signifikanten Einfluss des maternalen Lebensalters auf den z-Score des Geburtsgewichtes zeigen. In der Vergangenheit ist ein steigendes maternales Alter mit zahlreichen Risiken für Mutter und Kind assoziiert worden – hierunter u. a. für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht [73, 111, 238, 239]. Allerdings ist die Studienlage diesbezüglich uneinheitlich. So unterscheiden sie

¹Hierunter zu nennen sind u. a. Glukosetransporter (GLUT 1 und 3), Aminosäuretransporter (SNAT2, LAT1) und Fettsäuretransporter (FATP4) [226, 260].

²Die im Mausmodell von Song *et al.* beschriebene umgekehrte Konstellation einer hoch-fetthaltigen Ernährung der Mutter mit resultierendem SGA-Feten wird in Relation zu einer proinflammatorischen Reaktion betrachtet, vermittelt durch Zytokine und andere Mediatoren, welche im maternalem Fettgewebe gebildet werden und die plazentare Transportkapazität beeinflussten [260].

³U. a. vermittelt durch Adipokine wie bspw. Leptin, Resistin sowie das in [21] behandelte Adiponectin.

sich u. a. darin, wie ein niedriges Geburtsgewicht definiert wurde – i. d. R. wurde ein GA-unabhängiger, absoluter Wert definiert, oftmals als ein Geburtsgewicht < 2500 g [73, 111] gegenüber den altersangepassten Endpunkten LGA/SGA, wie bspw. in [239]. In ersteren Studien sind die Frühgeburtlichkeit und ein erniedrigtes Geburtsgewicht keine voneinander unabhängigen Endpunkte – altersbedingte Wachstumsunterschiede werden nicht berücksichtigt. Die Studie von Schimmel *et al.* [239] – unter Einschluss von 24 579 Einlingsschwangerschaften – zeigt sogar entgegengesetzt für Mütter fortgeschrittenen Alters im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung des Anteils von LGA-Neugeborenen, welche auch nach Kontrolle auf Multiparität und bestehenden maternalen Diabetes Bestand hatte. Interessanterweise findet sich unter der Teilgruppe der altersfortgeschrittenen gegenüber den jüngeren Primiparae jedoch kein erhöhter Anteil an LGA- sondern an SGA-Neugeborenen. Eine Studie des Max-Planck-Instituts für Demographische Forschung aus dem Jahr 2017 legt nahe, dass das mütterliche Alter möglicherweise kein unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt oder ein niedriges Geburtsgewicht ist [111, 189]. Die ausgewerteten Daten des finnischen Populationsregisters mit Analyse von $> 124\,000$ Kindern konnte zwar einen statistisch signifikanten Einfluss des maternalen Alters auf die genannten Zielgrößen feststellen, dieser war aber nur bei Betrachtung unterschiedlicher Frauen signifikant. Der Einfluss schwand, als die einzelnen Schwangerschaften einer Frau (d. h. von Geschwisterkindern) untersucht wurden und diese von anderen Einflussfaktoren (wie bspw. sozioökonomischer Status/Einkommen/Rang der Kinder in der Geburtenfolge) bereinigt wurde [111, 189]. Die Autoren konstatieren, dass ein interindividueller Einfluss auf das Geburtsgewicht bei steigendem maternalen Lebensalter zwar zu beobachten sei, dass dieser für das individuelle Risiko einer einzelnen Frau aber schwindend gering sei. Das Risiko, ein Frühgeborenes/ein LBW-Kind zu bekommen, so schlussfolgern die Autoren, hänge viel eher von den persönlichen Lebensumständen einer Frau ab, als von ihrem Lebensalter bei Geburt des Kindes [111, 189].

Bezüglich des Einflusses der Parität auf das Geburtsgewicht erscheint die Studienlage einheitlicher. Nulliparität wird i. d. R. mit einem geringeren Geburtsgewicht assoziiert als die Pluriparität [126, 131, 285]. Dieser Zusammenhang scheint ein nicht-linearer zu sein. Zwischen erstem und zweitem Kind scheint der Effekt am größten [148] zu sein, steigt bis zum dritten Kind einer Frau, um sich zwischen dem vierten bis sieben-

ten Kind zu stabilisieren. Dies wird durch einen Sättigungseffekt der uteroplazentaren Kapazitätssteigerung erklärt [126]. Als ursächlich für diese Abhängigkeit gelten u. a. Remodeling-Mechanismen d. h. in diesem Fall strukturelle Veränderungen des Uterusgewebes [290] und seiner Spiralarterien [44], welche seine Anatomie dauerhaft verändern, ihn für weitere Schwangerschaften vorbereiten und die Nährstoffversorgung und den Gasaustausch in Folgeschwangerschaften verbessern [118, 148, 262]. Auch die Trophoblasteninvasion in der Frühschwangerschaft selbst scheint mit steigender Schwangerschaftsanzahl ausgeprägter zu sein [214]. In der vorliegenden Arbeit deutete sich ein positiver Zusammenhang zwischen Parität und z-Score des Geburtsgewichtes an, der jedoch keine Signifikanz aufwies ($\beta_4 = 0.12 \pm 0.06$, $p = 0.068$). Aufgrund der in vorangehenden Studien deutlichen Größe des vorgefundenen Effekts der Parität auf das Geburtsgewicht, ist das Auftreten eines zufälligen Fehlers zweiter Art (d. h. die fälschlicherweise Nicht-Ablehnung der Nullhypothese) in Betracht zu ziehen. Einen weiteren Erklärungsansatz könnte eine Verschleierung des Zusammenhanges durch eine negative Korrelation der Parität mit der Störgröße sozioökonomischer Status der Eltern sein. Dieser wiederum ist positiv mit dem z-Score des Geburtsgewichtes korreliert [24, 156], so dass sich die positive Korrelation zwischen Geburtsgewichts-z-Score und Parität durch die negative zwischen Status und Parität abschwächen würde. Einen Beleg für eine negative Korrelation zwischen sozioökonomischen Status und Multiparität in Deutschland findet sich z.B. im Dossier *Mehrkindfamilien in Deutschland* des Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend [49]. Nach diesem ist unter Mehrkindfamilien auch ein erhöhter Anteil an Familien mit Migrationshintergrund vertreten [49], was zusätzlich auf eine erhöhte ethnische Variabilität unter Multiparae hinweist. Dies könnte ebenfalls zu einer Abschwächung des statistischen Zusammenhanges zwischen Parität und z-Score in der Studienpopulation beigetragen haben. Aufgrund der fehlenden Erhebung des sozioökonomischen Status in vorliegender Arbeit, konnten diese möglichen Confounder nicht in die vorliegende Analyse miteinbezogen werden.

Einen signifikanten, positiven Effekt auf den mittleren Geburtsgewichts-z-Score zeigte hingegen das Vorhandensein von vorangegangenen Aborten im Studienkollektiv ($\beta_5 = 0.17 \pm 0.06$, $p = 0.0085$). Dies ist in guten Übereinstimmung mit den Ergebnissen die Voigt *et al.* aus einer Bundesdeutschen Perinatalerhebung mit über einer Million ausgewerteten Einlingsschwangerschaften zeigen konnten [276]. Demnach stieg

der Anteil hypertropher Neugeborener ($> 90.$ GA-abhängige Gewichtspersentile) signifikant – sowohl bei stattgehabten Abbrüchen, Aborten und Totgeburten um 0.7, 1.5 und 4 Prozentpunkte, im Vergleich zu Frauen mit unbelasteter Anamnese [276]. Eine andere Erhebung in einer chinesischen Population stellte ein (absolutes) erhöhtes Geburtsgewicht in Geburten nach vorausgegangenen induzierten oder spontanen Aborten gegenüber der unbelasteten Vergleichspopulation fest [267]. Als mögliche Ursache für die Hypertrophie nennen Voigt *et al.* einen möglicherweise nicht detektierten GDM bzw. Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 im Studienkollektiv, der sowohl mit Hypertrophie als auch mit einem erhöhtem Risiko für Aborte/Abbrüche/Totgeburten vergesellschaftet sei [276]. Da in vorliegender Arbeit auf einen Einfluss durch maternale Glukosetoleranzstörungen kontrolliert wurde (s. Abschn. 4.2.1), erscheint dies als alleinige Erklärung für den merklichen Effekt als unzureichend. Viel eher sind die bereits im Zusammenhang mit der Parität erläuterten Remodeling-Mechanismen des Uterus hier als Ursache denkbar, auch wenn diese Prozesse möglicherweise nur unvollständig ablaufen konnten⁴.

Ein vielbeobachtetes Phänomen, dass es in Folgeschwangerschaften nach induzierten/spontanen Aborten zu einem Prävalenzanstieg von niedrigen Geburtsgewichten (absolutes Geburtsgewicht < 2500 g) kommt [45, 276], sei laut Voigt *et al.* „[...] allein auf die höhere Frühgeburtlichkeit zurückzuführen“ [276].

Wird die Einflussvariable vaginale Blutungen im ersten Trimenon auf die Zielgrößen Δ GA bzw. z-Score des Geburtsgewichtes untersucht, so konnte vorliegende Studie keinen signifikanten Effekt nachweisen. Im betrachteten Studienkollektiv wurde in 8.8% der Fälle eine vaginale Blutung dokumentiert. Diese ist mit einer Prävalenz von 16 – 25% eine häufige Komplikation in der Frühschwangerschaft, die in bis zur Hälfte der Fälle mit einem Abort endet [75]. Bleibt die Schwangerschaft intakt, so ist die Blutung aber weiterhin mit erheblichen Risiken für das feto-maternale Outcome assoziiert – hierunter zählen ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, antepartale Haemorrhagien (unbekannter Ursache oder aber auch durch

⁴Die von Voigt *et al.* beobachteten Abstufungen des Effektes in Form einer 0.7, 1.5 und 4 Prozentpunkte-Steigerungen des Anteils der hypertrophen Neugeborenen nach stattgehabten Abbrüchen, Aborten bzw. Totgeburten, parallel zum graduellen Ablauf uteriner Anpassungsmechanismen, stützt diese Hypothese.

Plazentationsstörungen wie z. B. Placenta praevia oder vorzeitige Plazentalösung), eine erhöhte perinatale Mortalität sowie ein höheres IUGR, LBW und SGA-Risiko [32, 123, 206, 236, 281, 301]. Die Ätiologie dieser Blutungen ist nicht vollständig geklärt – vermutet werden frühe plazentare Dysfunktionen bzw. chronisch inflammatorische Reaktionen in der Dezidua, welche z. T. die o. g. Spätkomplikationen begünstigen [32, 236]. Bever *et al.* konnten in ihrer Arbeit aus 2018 [32] zeigen, dass Kinder aus Schwangerschaften, die im ersten Trimenon durch eine vaginale Blutung aufgefallen waren, die länger als einen Tag andauerte, im Mittel ein um 88 Gramm geringeres Geburtsgewicht aufweisen. Außerdem zeigten diese in den Wochen 34 - 39 der Schwangerschaft in der Ultrasonographie einen signifikant kleineren Abdomenumfang [32]. Dass in vorliegender Studie kein signifikanter Effekt festgestellt werden konnte, hängt möglicherweise damit zusammen, dass vaginale Blutungen in der Frühschwangerschaft mit dem o. g. hohen Risiko für Fehlgeburten einhergeht und dass ebensolche Schwangerschaften aufgrund eines mangelnden fetalen Outcomes nicht in die Studie inkludiert wurden.

Als weitere mütterliche Einflussvariable wurde die vorbestehende (chronische) arterielle Hypertonie untersucht. Bei einer Inzidenz im Studienkollektiv von 2.8 % (34 Fälle), konnte kein signifikanter Einfluss auf den z-Score des Geburtsgewichtes festgestellt werden ($\beta_8 = -0.02 \pm 0.17$, $p = 0.88$). Laut der im Januar 2019 veröffentlichten US-amerikanischen Leitlinie der ACOG *Chronic Hypertension in Pregnancy (Practice Bulletin No. 203)* leiden zwischen 0.9 - 1.5 % aller Schwangeren an einer chronischen Hypertonie – Inzidenz mit Zunahme der Risikofaktoren (v. a. höheres mütterliches Alter und Adipositas) seit Jahren stetig steigend [12, 25, 99]. Dieselbige zitiert eine systematische Übersichtsarbeit unter Einschluss von 55 Studien, welche gepoolte Inzidenzen von ca. 17 % für LBW-Neugeborene und 28 % für Frühgeburtlichkeit aufwiesen [12, 41]. Häufig handele es sich hierbei um iatrogene Geburtseinleitungen [12, 204]. Auch eine IUGR komme doppelt so häufig im Hypertoniekollektiv vor als in der Normalpopulation [12, 57, 203]. Studienergebnisse von Frusca *et al.* weisen daraufhin, dass auch Wachstumsmuster und Wachstumsgeschwindigkeit der Feten von chronischen Hypertonikerinnen sich von denjenigen der Normalbevölkerung unterscheiden [99]. Deren Ergebnissen zufolge, unterscheidet sich das mittlere Geburtsgewicht der betroffenen Kinder nicht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit der Parameter Abdomenumfang und

Femurlänge dieser Kinder im dritten Trimenon ($AC = 1.447 \text{ mm/d}$ vs 1.357 mm/d , $p < 0.05$; $FL = 0.296 \text{ mm/d}$ vs 0.269 mm/d , $p < 0.01$ bei 30–32 SSW bzw. $AC = 1.325 \text{ mm/d}$ vs 1.140 mm/d , $p < 0.01$; $FL = 0.248 \text{ mm/d}$ vs 0.198 mm/d , $p < 0.01$ bei 34–36 SSW). Überrepräsentiert im Hypertoniekollektiv waren zudem sowohl SGA als auch LGA-Neugeborene [99]. Als Erklärung für letzteres, nennen die Autoren einen möglichen metabolischen Einfluss bei hohem BMI und signifikant gehäuftem Auftreten eines GDM der Mütter im Schwangerschaftsverlauf an (vgl. Abschn. 4.2.1). Dass kein gerichteter Effekt des Hypertonus auf das Geburtsgewicht festgestellt werden konnte, ließe sich in der Zusammenschau der Studienergebnisse dadurch erklären, dass sich Tendenzen für extreme Wachstumsmuster zu beiden Seiten des Spektrums im Mittel aufheben. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich somit aus dem Bestehen eines Hypertonus keine Vorhersage über das Geburtsgewicht ableiten.

Glukosetoleranzstörungen: Prägestationaler Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes mellitus

In dieser Studie ließ sich der vielfach beschriebene Zusammenhang von Glukosetoleranzstörungen auf das fetale Wachstum (s. Abschn. 1.3.2) nicht abbilden. Es konnte weder ein Effekt auf die Zielgröße ΔGA noch auf den mittleren z-Score des Geburtsgewichtes gezeigt werden. Hierfür kommen verschiedene Ursachen infrage. Wie zuvor beschrieben, ist die durch einen Diabetes komplizierte Schwangerschaft, aufgrund erheblicher feto-maternaler Risiken, als Risikoschwangerschaft zu bewerten. Als gesichert gilt, dass die Stoffwechselstörung mit einem signifikant erhöhtem Fehlbildungsrisiko, insbesondere für strukturelle Herzfehler einhergeht [54, 193]. Narchi *et al.* schätzen, dass bei 2.5 bis 12 % der Diabetes-belasteten Schwangerschaften kongenitale Anomalien vorkommen [193]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Glykogenpositionen im Herzmuskel gehäuft zu hypertrophen Kardiomyopathien führen [19, 77]. Kinder aus Diabetes-belasteten Schwangerschaften haben ein erhöhtes Frühgeburts- [9, 14, 77, 93] und Totgeburtsrisiko [9, 171, 264]. Es ist anzunehmen, dass solche Fälle in dieser Studie im Rahmen der Ausschlusskriterien exkludiert worden sind. Gleiches gilt für Fehlgeburten und für Fälle mit maternaler Komorbidität.

Die Anzahl an Glukosetoleranzstörungen im Studienkollektiv lag mit 139 Fällen bei 11.8 %. Die Prävalenz des GDM in Deutschland beträgt, laut epidemiologischer Er-

hebungen, ca. 5.38 %, während 0.89 % der Schwangeren von einem präkonzeptionell vorhandenen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 betroffen sind [77]. Angesichts der Tatsache, dass die angegebenen Prävalenzen für den GDM in Abhängigkeit von ethnischer Zusammensetzung der Studienpopulation, Untersuchungszeitpunkt, zugrundeliegender Teststrategie und Testmethode stark schwanken, fällt eine zahlenmäßige Einordnung der vorliegenden Fallzahl schwer⁵ [9, 134]. Als gesichert gilt, dass die Häufigkeiten sowohl für den präkonzeptionellen Diabetes mellitus als auch des GDM seit Jahren weltweit ansteigen [9, 19, 29, 62]. Ein weiterer Aspekt, der den Zusammenhang im Studienkollektiv abgeschwächt haben könnte, ist die Insulinbehandlung mit adäquater Einstellung des mütterlichen Glukosestoffwechsels, welche sich in der Studie von Coustan und Imarah [63] positiv auf das feto-maternale Geburtoutcome auswirkte. Insbesondere reduzierte sich hierdurch das Auftreten einer fetalen Makrosomie. Aufgrund einer lückenhaften Datenlage hierzu, konnte dies in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Einfluss von Tabakrauch

Während das maternale Rauchverhalten in vorliegender Arbeit keinen Einfluss auf das Δ GA gezeigt hat, so konnte mit Blick auf das Geburtsgewicht des Kindes ein negativer Einfluss auf das Wachstum gefunden werden: So ist der z-Score des Geburtsgewichtes des Kindes einer Raucherin im Mittel niedriger als der einer Nichtraucherin ($\beta_7 = -0.3 \pm 0.1$, $p = 0.0016$). Dieses Ergebnis zeigt gute Übereinstimmung mit den Resultaten zahlreicher vorangegangener Arbeiten. So weisen diese Kinder nicht nur häufiger ein niedriges Geburtsgewicht auf, sondern zeigen insbesondere im zweiten und dritten Trimenon kleinere Wachstumsparameter und haben ein signifikant höheres LBW-Risiko [31, 66, 141, 157, 199, 209, 213, 221]. Sie leiden häufiger unter Fehlbildungen [115, 164] und haben ein höheres Früh- und Totgeburtsrisiko [35, 141, 256]. Diese Ergebnisse werden i. d. R. auf die Schadstoffe des Tabakrauches zurückgeführt, welche über den Plazentakreislauf in den Blutkreislauf des Ungeborenen gelangen, wo ein konsekutiver Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen o. g. Folgen haben können [84, 141, 157, 221]. Laut *Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*

⁵Die weltweite Prävalenz des GDM wird bspw. in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [77] mit 1.9 – 25 % angegeben.

(*KIGGS*) des Robert Koch-Instituts (RKI) gaben 12.1 % der Frauen an, während der Schwangerschaft zu rauchen. Der Anteil der Schwangeren, die in vorliegender Arbeit angaben zu rauchen, war mit 10 % vergleichbar zu den Daten des RKI.

4.2.2 Δ GA

Im multivariaten Regressionsmodell erwies sich das Δ GA als positiver Prädiktor bzgl. des Geburtsgewichts-z-Scores ($\beta_{10} = (0.081 \pm 0.012) d^{-1}$, $p = 1.1 \times 10^{-11}$). Die Größe Δ GA unterscheidet sich als Prädiktor des z-Scores des Geburtsgewichtes fundamental von den betrachteten maternalen Charakteristika. Im Gegensatz zu diesen ist das Δ GA mit einer erheblichen und deswegen nicht-vernachlässigbaren Messunsicherheit behaftet. Den stärksten Einfluss auf diese Unsicherheit übt hierbei die LMP-basierte Schätzung des GA aus. Aus diesem Grund muss bei der Interpretation des Regressionskoeffizienten eine Unterscheidung getroffen werden. Sollen die Ergebnisse des Regressionsmodells genutzt werden, um auf Basis in gleicher Weise erhobener Messungen, ultrasonographischer Datierungsmethoden und LMP-Schätzungen⁶ Prognosen über das wahrscheinliche Geburtsgewichtoutcome und dessen typische Streubreite zu erstellen, so charakterisiert der hier berechnete Regressionkoeffizient die Stärke des Zusammenhanges zwischen ermitteltem Δ GA und dem Erwartungswert der Geburtsgewichts-z-Score korrekt. Wäre es jedoch möglich die Unsicherheit des Parameters Δ GA zu verringern, zum Beispiel durch eine genauere Methode zur Bestimmung des Konzeptionszeitpunktes, würde sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen Δ GA und Geburtsgewichts-z-Score mit einem betragsmäßig größeren Regressionskoeffizienten β_{10} abzeichnen. Dieses Verzerrung des Schätzwertes des Regressionsparameters gegen die Null (Minderungsverzerrung, engl. *attenuation bias*) ist ein Phänomen, welches aus der einfachen linearen Regression einer Zielgröße gegen eine einzelne mit einer Messunsicherheit behaftete Einflussgröße bekannt ist [69, 151]. Im Falle der multiplen linearen Regression resultieren Messunsicherheiten der Einflussgrößen nicht zwingend in einer Verringerung der Regressionskoeffizienten, sondern können sogar deren betragsmäßige Vergrößerung oder gar einen Vorzeichenwechsel verursachen [69, 151]. Da in der vorliegenden Analyse jedoch keine nennenswerte Kollinearität zwischen den untersuchten Einflussgrößen (bzw.

⁶Wie es auch im klinischen Alltag üblich ist.

deren Messunsicherheiten) bestand, kann hier die selbe Betrachtungsweise wie im einfachen Falle einer einzigen Einflussgröße angewandt werden (zur allgemeinen Behandlung im multivariaten Fall s. [151]).

Bei der Beurteilung vorliegender Ergebnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, dass das Δ GA nicht nur von der SSL des Feten beeinflusst wird, sondern zudem eine sehr untersucherabhängige Größe ist [146], sodass auch die Möglichkeit eines (untersucherabhängigen) systematischen Effektes in Betracht gezogen werden muss. Letztere Annahme wird durch ein mittlere Δ GA- Abweichung von 2.2 Tagen gestützt⁷. Zu den untersucherabhängigen Bias biometrischer Messungen vgl. Arbeiten von Kagan *et al.* [146] und Abele *et al.* [1, 2], in denen u. a. der Effekt einer Intra- und Interoperatorvariabilität in der SSL-Messung bzw. einer nicht korrekt midsagittalen Ebene auf die fetale Nackenfalten-Messung illustriert wurde. Gezeigt werden konnte ein nachweisbarer Effekt auf die Vorhersagewerte im Rahmen der frühschwangerschaftlichen Kalkulation des patienten-spezifischen Aneuploidierisikos⁸.

4.3 Standards zur exakten Gestationsalterbestimmung vs. Realität

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sowohl die kalendarische als auch die ultrasonographische GA-Bestimmung fehleranfällig sind und die im Folgenden genannten Störgrößen nicht immer bekannt und beeinflussbar (geschweige denn kontrollierbar) sind [169, 232, 284]. Obgleich die

⁷Bei keinerlei vorhandener systematischer Verzerrung, würde die Summe der Abweichung „Null“ betragen. Neben dem Untersucher gibt es allerdings noch weitere systematische Einflüsse bspw. US-Datierungsformel und Verzerrungen der LMP-Datierung (s. Abschn. 4.3).

⁸Kagan *et al* [146] zeigten, dass die Interoperatorvariabilität bei der SSL-Messung im Rahmen des Ersttrimesterscreenings einen nicht-vernachlässigbaren Effekt auf die Vorhersagewerte bei der Kalkulation des Aneuploidierisikos hat. Abele *et al.* konnten zeigen, dass eine zunehmende Abweichung von der sagittale Mittelebene im Rahmen der Nackenfaltenmessung dazu führt, dass die Dicke derselben im zunehmenden Maße unterschätzt wird, was konsekutiv eine Unterschätzung des patienten-spezifischen Risikos für das Vorhandensein einer Trisomie 21 zur Folge hat [1].

LMP-Methode im Prinzip simpel, allzeit verfügbar und kostengünstig ist⁹, liegen ihre Schwächen auf der Hand, denn sie beruht auf einem Zyklus-Ideal [169, 232]: Die Frau habe einen zuverlässigen, regelmäßigen Zyklus von 28 Tagen, an den sie sich sicher erinnere. Ihre Ovulation finde exakt in der Mitte ihres Zyklus am 14. Tag statt und die Schwangerschaftsdauer insgesamt betrage 280 Tage [59, 169]. Etwaige individuelle Abweichungen von diesem Ideal müssen – sofern bekannt – anhand der erweiterten Naegele-Regel, in Gravidarien und diversen Apps vom Anwender selbst berücksichtigt werden¹⁰. Erinnert sich die Frau nicht exakt oder ist ihr Zyklus unregelmäßig, so wird auch die Berechnung unzuverlässig [104, 127, 169, 232, 278, 279]. Aus zahlreichen Arbeiten ist bekannt, dass der Anteil der Frauen, die sich exakt erinnern, selten über 50 % liegt – und dass dieser Wert zudem stark in Abhängigkeit von der betrachteten Population und ihrem sozioökonomischen Status schwankt [120, 232, 279]. Die Arbeit von Geirsson *et al.* [104] deutet darauf hin, dass auch Angaben von Frauen, die sich des Datums ihrer LMP sicher zu sein scheinen, oftmals Verzerrungen unterliegen, die aufgrund eines lückenhaften Erinnerungsvermögens entstehen. Auch die Vorliebe für bestimmte Zahlen [169, 201, 278] und Wochentage [201] hat einen verzerrenden Effekt¹¹. Hinzu kommen Faktoren wie vaginale Blutungen in der Frühschwangerschaft, die mit der Regelblutung verwechselt werden, eine verspätete Ovulation und andere individuell variierende Hormonmuster, die sogar bei Frauen mit einer vermeintlich sicheren LMP die Datierung unsicherer machen [22, 104, 145, 169, 232]. Der Anteil der Frauen, der (bei sicherem Zyklus) exakt am Tag 14 ovuliert, wird laut Baird *et al.* [22] lediglich mit 10 % angegeben [169]. Der Anteil von Frauen mit unbekanntem LMP-Datum beträgt, je nach betrachteter Studie, zwischen 16 % [46, 169] und 30 % [128] und variiert somit ebenfalls. Auch der Anteil der Frauen, deren Zyklus im Allg. – entweder aufgrund einer lückenhaften Erinnerung oder bei Zyklusunregelmäßigkeiten – als nicht verlässlich gilt, wird mit 16 – 45 % angegeben [52, 104, 119] und kann somit

⁹Was sie insbesondere in Entwicklungsländern ohne flächendeckende ultrasonographisch gestützte Schwangerschaftsvorsorge zur bevorzugten Methode macht [197].

¹⁰Zu beachten ist, dass auch auf Ultraschallgeräten i. d. R. lediglich die einfache Naegele-Regel aufgespielt ist [284] d. h. auch hier Abweichungen selbst bedacht werden müssen.

¹¹Laut van Oppenraaij *et al.* werden die Tage „Eins“, „Fünf“, „Zehn“, „Fünfzehn“, „Zwanzig“ und „Fünfundzwanzig“ eines Monats gehäuft genannt, besonders gelte dies für den Ersten und den Fünfzehnten eines Monats [169, 201].

ebenfalls im Vorfeld schwerlich geschätzt werden. Letztlich dürfen die zuvor erwähnten Abweichungen der Schwangerschaftsdauer von den klassisch genannten 280 Tagen und deren Ursachen (vgl. Abschn. 1.1.2) sowie fehlerbehaftete Rechenhilfen (vgl. Abschn. 1.2.2) als Unsicherheitsquellen bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse nicht vergessen werden. Zu den Faktoren, die die Anwendung der Naegele-Regel unsicher machen s. Tab. 4.1.

Tabelle 4.1: Fehlerquellen bei Anwendung der Naegele-Regel

Zyklusanamnese	<ul style="list-style-type: none"> ● Zyklus irregulär ● LMP nicht sicher ● Abweichung vom 28-Tage-Zyklus*
Schwangerschaftsanamnese	<ul style="list-style-type: none"> ● Hormonelle Kontrazeption vor < 3 Monaten beendet ● Weitere Schwangerschaft innerhalb des letzten halben Jahres ● Frau stillt oder hat innerhalb des letzten halben Jahres gestillt ● Vaginale Blutungen in (aktueller) Frühschwangerschaft

* ggf. Anwendung der sog. erweiterten Naegele-Regel (gezeichnet nach [59])

Die Altersbestimmung anhand der fetalen SSL-Messung ist Mittel der Wahl, da das fetale Wachstum im ersten Trimenon nahezu linear ansteigt und weniger individuellen Schwankungen unterliegt als im zweiten oder dritten Trimenon [16, 51, 59, 234] (vgl. Abschn. 1.2.3 und 1.2.4). Allerdings bedarf die Messung einer zuverlässigen SSL fachliche Expertise und praktische Übung und außerdem ist eine adäquate technische Ausrüstung erforderlich [59, 234]. Als ein Schwachpunkt der zugrundegelegten Referenzkurven gilt, dass individuelle Wachstumsmuster und intermittierend vorkommende Wachstumsschübe nicht berücksichtigt werden, so dass bspw. LGA- bzw. SGA-Feten eine Verzerrung der Wachstumskurven bedingten [116, 169]. Kritisiert wird gelegentlich

auch die Auswahl der Populationen in den Studien, anhand derer Wachstumskurven erstellt wurden [169]. So beruhen die Formeln zur Erstellung der Referenzkurven oftmals auf Studien, in die ausschließlich Frauen mit regelmäßigen Zyklen einbezogen worden seien [187]. Letztlich bleibt auch die Altersschätzung per Ultraschall eine Schätzung basierend auf Referenzkurven aus Studienpopulationen, deren LMP-Daten als verlässlich galten [169]. Demnach bleibt auch der Goldstandard nicht gänzlich frei von Verzerrungen, welche u. a. auch in der LMP-basierten Altersbestimmung begründet liegen.

Einige Autoren äußern zudem Bedenken bzgl. der Wachstumsdaten von Feten, die mit Hilfe der In-vitro-Fertilisation (IVF) gezeugt worden sind [169], da es Hinweise drauf gibt, dass das Wachstumsmuster von Feten aus IVF-Schwangerschaften von dem spontan konzipierter abweicht. Koudstaal *et al.* stellten in ihrer Studie eine erhöhte SGA-Rate in IVF-Schwangerschaften gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften fest [154]. Ein Ergebnis, das in einer jüngeren Meta-Analyse von Pandey *et al.* [205] bestätigt werden konnte. Weitere Hinweise auf abweichende Wachstumsmuster zeigen sich in der Studie von Spiliopoulos *et al.* [261]: ihr zufolge weisen IVF-Feten bereits zum Zeitpunkt zwischen 10+1 SSW und 13+6 SSW eine längere SSL auf als Feten, die spontan konzipiert wurden. Bzgl. des Geburtsgewichtes zeigten sich in derselben Studie keine signifikanten Unterschiede [154, 169, 196, 261, 304].

4.3.1 Mangelnde Standardisierung und schwache Methodik der Studiendesigns

Erschwerend zu den o. g. Unsicherheiten kommt hinzu, dass die SSL-Messung oftmals nicht oder nur unzureichend standardisiert vorgenommen wird [153]. Zwar lässt sich angesichts eines lebenden, sich stetig bewegenden Individuums als Messobjekt nie eine vollständige Reproduzierbarkeit erzielen, jedoch lässt sich nur durch Standardisierung die Qualität der Messungen gewährleisten und die Interobservervariabilität auf ein Minimum reduzieren. In diesem Zusammenhang sind bspw. das zuvor erwähnte Studienprotokoll der Intergrowth-21-Studiengruppe [135–137, 140] oder die ISUOG-Leitlinien [234] als Beispiele für einen Versuch hin zu einer verbesserten Standardisierung zu erwähnen.

Ein weiteres Problem diesbezüglich stellt die Vielzahl verschiedener Wachstumskur-

Tabelle 4.2: Studienauswahl: SSL-Referenzkurven zur GA-Bestimmung

Autor	Land	Studiendesign	GA-Bestimmung	Messungen	Messzeitpunkt	Technik	QS-Score
Sahota <i>et al.</i> 2009 [231]	CN	querschn.	LMP	393 (393)	6-15 SSW	k.A.	21
Verburg <i>et al.</i> 2008 [273]	NL	querschn.	LMP	2079 (2079)	6-15 SSW	TAS,TVS	20
McLennan, Schluter 2008 [177]	AUS	querschn.	LMP, IVF	k.A. (396)	5-14 SSW	TAS	18
Robinson, Fleming 1975 [223]	UK	querschn.	LMP	334 (334)	6-14 SSW	TAS	18
Hadlock <i>et al.</i> 1992 [117]	USA	querschn.	LMP	452 (416)	5-18 SSW	TAS, TVS	16
Daya 1993 [70]	CA	querschn.	IVF	94 (94)	6-14 SSW	TAS, TVS	15
Westerway <i>et al.</i> 2000 [282]	AUS	mixed	LMP	k.A.	5-15 SSW	TAS, TVS	10

* querschn. = Querschnittsstudie, mixed = gemischte Längs-/Querschnittsstudie, IVF = Tag des Embryonentransfers, Messungen = Anzahl der Messungen (Anzahl Patientinnen), k.A. = keine Angabe, TAS = Transabdominalsonographie, TVS = Transvaginalsonographie, QS-Score = Qualitätsscore nach Napolitano [192]

(modifiziert und gezeichnet nach [74, Tab. 1, 192, Tab. 1])

ven und zugrundeliegender Regressionsformeln dar. Eine Übersichtsarbeit von Napolitano *et al.* [192] veranschaulicht dies auf eindrückliche Weise. Basierend auf eines von Ioannou *et al.* erstellten Qualitätsscores [139] zur Beurteilung der methodologischen Güte von Studiendesigns zur Erstellung fetaler Wachstumskurven, untersuchten Napolitano *et al.* die Güte von Studien, deren primäres Ziel die Erstellung fetaler Wachstumskurven anhand der fetalen SSL war. Anhand 29 *a priori* definierter Qualitätskriterien wurden 29 eingeschlossene Studien bewertet und entsprechend eines Scores (max. 29 Punkte) hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für methodische Verzerrungen bewertet – je höher der resultierende Score, je stärker die Methodik des Studiendesigns [192]. Laut Napolitano *et al.* variiert die Qualität der zugrundeliegenden Studien erheblich (Median= 15, Spannweite 5-21) [192]. Bemängelt wurde insbesondere die häufig vorkommenden unzureichenden bzw. nicht-vorhandenen Angaben von Ein- und Ausschlusskriterien, Kriterien zur Berechnung der Populationsgröße, Angaben zur Anzahl der untersuchenden Personen oder mangelnde Informationen zur Anzahl vorgenommener SSL-Messungen pro Frau [192]. Des Weiteren sei bei einzelnen Studien nicht klar ersichtlich gewesen, ob es sich um ein retrospektives oder prospektives Studiendesign handele. In keiner der 29 untersuchten Studien sei eine systematische Qualitätskontrolle der Ultraschallmessungen beschrieben worden [192]. Tab. 4.2 zeigt eine Auswahl an Studien, deren Ziel die Erstellung von SSL-Referenzkurven war, sowie den dazugehörigen Qualitätsscore n. Napolitano.

Alternativen zur Scheitel-Steiß-Länge in der Frühschwangerschaft

Auch an der Betrachtung der SSL als (einzigem) Goldstandard für die fetale Altersbestimmung wurden in der Vergangenheit kritische Einwände geäußert. Sladkevicius *et al.* [257] stellten in ihrer Arbeit fest, dass von 21 untersuchten SSL-Formeln zur GA-Bestimmung zwischen der 12. und 14 SSW alle – bis auf zwei Ausnahmen – das fetale GA systematisch über- oder unterschätzten. Fünf SSL-Formeln waren mit einem vernachlässigbar kleinen systematischen Messfehler behaftet¹². Im Vergleich zu den ebenfalls untersuchten drei BPD-basierten Datierungsformeln, die meist nicht zur Altersbestimmung im ersten Trimenon entwickelt worden seien, aber sich in vorherigen Arbeiten als anwendbar auch im ersten Trimenon erwiesen [235], zeigten sie insgesamt einen größeren zufälligen Messfehler. Aufgrund der merklich geringeren zufälligen Abweichung und des – im Vergleich zu den SSL-basierten Formeln – verhältnismäßig kleinen systematischen Fehlers der drei BPD-basierten Regressionsformeln (im Bereich von 0.4 bis 0.7 Tagen)[187, 235], sprechen sich die Autoren für die Verwendung der besten BPD-basierten Regressionsformel zur Altersbestimmung zwischen der 12-14 SSW aus [257]. Die größeren zufälligen Abweichungen der SSL-Formeln führen die Autoren auf die Abhängigkeit der SSL-Messungen von der fetalen Körperhaltung und die damit geringere Reproduzierbarkeit der Messungen zurück. So könnten kleine Flexionen/Deflexionen diese beeinflussen, obwohl dem Feten weiterhin eine neutrale Körperhaltung attestiert würde.

4.4 Stärken und Limitationen

Mit einer Anzahl 1234 analysierten Einlingsschwangerschaften von 1175 Frauen stand mit vorliegender Arbeit eine umfangreicher Datenpool zur Auswertung zu Verfügung. Dieser zeigte auch eine große Variabilität in den beobachteten Einflussgrößen. Sicherlich wäre eine Randomisierung mit Einbeziehung von Daten aus vergleichbaren Pränatalzentren, erhoben von einer größeren Anzahl von Untersuchern hinsichtlich der Ergebnisse besser generalisierbar. Allerdings lag gerade bei der Auswertung von Messungen,

¹²Die systematische Abweichung wurde hierbei als vernachlässigbar betrachtet, wenn deren 95%-Konfidenzintervall (± 2 SD) die Null mit einschloss [257].

die, wie in diesem Fall, von nur zwei spezialisierten Untersuchern vorgenommen worden sind, der Vorteil, dass die Messungen hohen Qualitätsanforderungen unterlagen und in der Regel einem gleichen definierten Standard und Workflow folgten. Zudem ließ sich auf diese Weise der Unsicherheitsfaktor der Interobservervariabilität nahezu eliminieren. Das gewählte retrospektive Studiendesign erwies sich, im Gegensatz zu der o. g. Erhebung von an mehreren Perinatalzentren generierten Daten, zudem als kosten- und personalschonend. Eine Schwäche des retrospektiven Designs lag darin, dass keine Kontrolle über die Datenerhebung erfolgen konnte. Aus diesem Grund ließen sich fehlerhafte oder uneindeutige Datenbankeinträge nicht ausschließen und Datenlücken führten zu einer vergleichsweise großen Anzahl an ausgeschlossenen Fällen. Beispielsweise konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund lückenhafter Datenlage der vielbeschriebene Einflussfaktor sozioökonomischer Status oder mütterliche Ethnie nicht berücksichtigt werden. Ebenso können Scheinkorrelationen durch unbeobachtete Einflussgrößen und Suppressoreffekte nicht ausgeschlossen werden. Da es sich bei der betrachteten Studienpopulation nicht um eine Zufallsstichprobe handelte, konnte nicht zu hundert Prozent ausgeschlossen werden, dass die gefundenen Korrelationen systematischen Verzerrungen unterlagen. Deshalb sind insbesondere die berechneten Kennzahlen der induktiven Statistik (wie bspw. p-Werte und Konfidenzintervalle) mit Vorsicht zu deuten. Nichtsdestotrotz lässt sich den erhobenen Kennzahlen eine Bedeutung zuweisen. So kann die in dieser Studie beobachtete Stärke des Zusammenhangs zwischen den Prädiktoren und der Zielgröße als „*Best-Case*“-Analyse betrachtet werden, da nicht zu erwarten ist, dass die Streuung der Merkmale in einer größeren Zielpopulation geringer ausfällt als in der betrachteten Studienpopulation.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Eine genaue Altersbestimmung im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ist aus diversen Gründen von enormer Bedeutung. U. a. lassen sich nur durch Kenntnis eines korrekten Schwangerschaftsalters Störungen des intrauterinen Wachstums frühzeitig erkennen sowie deren Auswirkungen – sowohl auf das fetomaternale Schwangerschaftsoutcome als auch das geburtshilfliche Management – korrekt einschätzen und Risiken für

Mutter und Kind bestmöglich reduzieren¹³. Als derzeit exakteste Methode zur GA-Bestimmung gilt die ultrasonographische SSL-Messung beim Feten im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Dieses wird nahezu immer im Kontext des rechnerisch ermitteltem GA anhand LMP-Daten der Schwangeren betrachtet und interpretiert. Das als Differenz (in Tagen) zwischen den beiden Schätzverfahren definierte Δ GA, wird als Korrelat für das frühkindliche Wachstum herangezogen. Studien deuten darauf hin, dass Wachstumsdiskrepanzen sich bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft bemerkbar machen und sich u. a. in der SSL des Feten niederschlagen – und somit das Δ GA beeinflussen.

Als vorrangiges Ziel dieser Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob anhand des Δ GA, sowie anhand von unterschiedlichen maternalen Einflussgrößen, belastbare Rückschlüsse auf das spätere Geburtsgewicht eines Kindes gezogen werden können, welche Auswirkungen auf die klinische Schwangerschaftsvorsorge nahelegen würden. Ferner sollte die Frage beantwortet werden, ob feto-maternale Charakteristika sich signifikant auf das Δ GA auswirken, die eine Korrektur des Gestationsalters rechtfertigen würden. Um diese Fragen zu beantworten, wurden Daten aus dem Ersttrimesterultraschall von 1234 Einlingsschwangerschaften aus einem sechsjährigem Studienzeitraum retrospektiv analysiert.

In einem multiplen linearen Regressionsmodell zeigte sich, dass die Varianz des Δ GA nur zu einem äußerst geringen Anteil durch maternale Einflussfaktoren erklärt wird ($R^2 = 0.0273$). Von den betrachteten maternalen Einflussfaktoren zeigten lediglich die Körperlänge ($\beta_2 = 0.02 \text{ d cm}^{-1}$, $p = 0.04$) und das Lebensalter ($\beta_5 = 0.045 \text{ d a}^{-1}$, $p = 0.0009$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Δ GA. Für das fetale Geschlecht konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. So fiel das Δ GA eines weiblichen Feten (unter Konstanthaltung der anderen Einflussvariablen) 0.29 Tage geringer aus als das eines männlichen ($\beta_{10} = -0.29 \text{ d}$, $p = 0.003$). Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Resultaten vorangegangener Arbeiten, die den Einfluss des fetalen Geschlechtes sowie verschiedener maternaler Charakte-

¹³Ebenso können die Ergebnisse verschiedenster Untersuchungsverfahren in der Pränatalmedizin (z.B. Serum-Bestimmungen im Rahmen des Ersttrimesterscreenings im maternalen Blut, Fruchtwasseruntersuchungen etc.) nur im Kontext eines exakten GA beurteilt werden oder unnötige Geburtseinleitungen bei vermeintlicher Terminüberschreitung vermieden werden [167, 180].

ristika auf die SSL untersuchten. Sowohl das männliche Geschlecht als auch maternales Lebensalter und Körpergröße sind positiv mit der fetalen SSL assoziiert [40, 85, 185, 212, 225]. Kein signifikanter Einfluss auf das Δ GA hatten in vorliegender Arbeit die maternalen Einflussgrößen BMI, Parität, stattgehabte Aborte, vaginale Blutungen im ersten Trimenon, Nikotinkonsum, vorbestehende arterielle Hypertonie sowie das Vorhandensein einer Glukosetoleranzstörung. Die erklärbare Varianz des Modells an der Gesamtvarianz des Δ GA sowie die gefundenen Effekte sind insgesamt aber so gering, dass sich hieraus keine klinisch relevanten Effekte ergeben.

Bei der Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Δ GA und dem mittleren Geburtsgewicht-z-Score des Neugeborenen, zeigte sich im einfachen linearen Regressionsmodell ebenfalls ein schwacher linearer Zusammenhang (Korrelationskoeffizient n. Pearson $\rho = 0.2078$, mit 95 %-Konfidenzintervall von $[0.1538, 0.2606]$, $p = 1.67 \times 10^{-13}$). In einem multiplen Regressionsmodell für die Zielvariable Geburtsgewicht-z-Score hatte das Δ GA einen schwachen aber statistisch signifikanten Einfluss ($\beta_{10} = 0.081 \text{ d}^{-1}$, $p = 1.1 \times 10^{-11}$). Pro Tag GA-Differenz veränderte sich die Vorrausage für die mittlere Geburtsgewicht-z-Score also um 0.081 Standardabweichungen. Von den analysierten maternalen Einflussgrößen hatten folgende einen signifikanten positiven Einfluss auf die z-Score des Geburtsgewichtes: Der maternale BMI bei Anamneseerhebung ($\beta_1 = 0.031 \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$, $p = 1.3 \times 10^{-8}$), ihre Körperlänge ($\beta_2 = 0.038 \text{ cm}^{-1}$, $p = 7.6 \times 10^{-19}$) sowie stattgehabte Aborte ($\beta_5 = 0.17$, $p = 0.009$). Der mütterliche Nikotinkonsum während der Schwangerschaft hatte einen negativen Effekt auf den mittleren Geburtsgewicht-z-Score ($\beta_7 = -0.3 \pm 0.1$, $p = 0.0016$), was in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeiten ist [31]. Keine Signifikanz zeigten die Prädiktoren mütterliches Alter, Konzeptionsmodus, Parität, Blutungen im ersten Trimenon, Hypertonie sowie Glukosetoleranzstörungen. Insgesamt betrachtet war die erklärbare Varianz des Modells an der Gesamtvarianz der Geburtsgewicht-z-Score mit ($R^2 = 0.138$) eher gering.

Das verhältnismäßig geringe Bestimmtheitsmaß in beiden Modellen ist durch die Vielzahl an Einflüssen erklärbar. Bei der Beurteilung vorliegender Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das fetale Wachstum durch eine Vielzahl bekannter und unbekannter Umweltfaktoren und Genen beeinflusst wird, die sich in einem überschaubaren Modell schwerlich darstellen lassen. So entsteht entweder ein nicht-handhabbar

komplexes Modell oder das Modell bleibt handhabbar, besitzt jedoch eine geringere Vorhersagekraft. Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Zielgröße des Δ GA nicht nur von der SSL des Feten abhängt, sondern auch eine untersucherabhängige Größe ist, die einem systematischen Messfehler unterliegt. Als größter Unsicherheitsfaktor muss allerdings die LMP-basierte Schätzung des GA gelten. Diese spielt nicht nur bei der rechnerischen GA-Bestimmung eine Rolle, sondern dient auch bei der biometrischen Messung als Vergleichsgrundlage. Ein Δ GA, dessen Vergleichsgrundlage nicht allein die LMP-basierte Altersschätzung bildet, sondern das durch verlässlichere Maße gestützt wird (denkbar wären z.B. die Konzentrationsbestimmung verschiedener biochemischer Marker), stellt einen Ansatzpunkt für weitergehende Forschungsarbeiten dar. Auch die erwähnte Vielzahl an zugrundeliegenden Regressionsformeln für die SSL, deren Grundlage verschiedenste Populationen bilden und die ebenfalls mit unterschiedlichen Bias behaftet sind [192, 257, 284] beeinflussen die Genauigkeit der Modellschätzung. Wäre es möglich die Unsicherheit des Δ GA weiter zu reduzieren, würde sich vermutlich ein stärkerer Zusammenhang zwischen Δ GA und der Geburtsgewichtsz-Score abzeichnen. Nichtsdestotrotz waren vorliegende Modelle statistisch signifikant und konnten Ergebnisse zu maternalen Einflussfaktoren in Frühschwangerschaft und auf das Geburtsgewicht bestätigen. Auch die Verwendung eines z-Scores als Zielgröße für das Geburtsgewicht, statt des häufiger verwendeten absoluten Geburtsgewichts, zeichnet dieses Modell aus, indem es die Altersabhängigkeit des Wachstums mitberücksichtigt und so eine differenziertere Betrachtungsweise ermöglicht.

Um Messunsicherheit der SSL-Messung zu reduzieren, gibt es bereits heute verschiedene Lösungsansätze. Viele der neuartigen Ultraschallgeräte verfügen über eine integrierte 3D-Funktion, die einen zzl. diagnostischen Nutzen bringen sollen. Die gleichzeitige triplanare Darstellung des Feten erleichtert u. a. die korrekte Darstellung der Messebene. Perspektivisch erscheinen auch semi-automatisierte Lösungsstrategien aus dem Gebiet der Künstlichen Intelligenz vielversprechend. So wären Ansätze denkbar, den Embryo/Feten in der Frühschwangerschaft mittels Vaginalsonographie volumetrisch zu erfassen, ihn semi-automatisiert auszurichten und zu vermessen. Damit dies in einem klinischen Mehrgewinn resultieren kann, würde es aber ein anspruchsvolles, kosten- und zeitintensives Schulungs- und Trainingsprogramm erfordern, dessen Ziel eine zertifizierte Erfassung fröhschwangerschaftlicher Parameter darstellen würde,

ähnlich der heutigen Zertifizierungen zur Nasenbein- oder Nackentransparenzmessung. Weiter abzuwarten bleiben auch die Auswertungen großer Studien und Folgeerhebungen – hierunter z. B. der Intergrowth-21-Studiengruppe – zu bestehenden Konzepten in der fröhschwangerschaftlichen Überwachung sowie deren Optimierung.

A | Anhang 1

A.1 Berechnungsformeln der Konfidenz- und Vorhersageintervalle

In *MATLAB*[®] wird ein $(1 - \alpha)$ %-Konfidenzintervall $\text{CI}_{(1-\alpha)\%}(\hat{\beta}_j)$ des Schätzwertes $\hat{\beta}_j$ des j -ten Steigungskoeffizienten auf folgende Weise berechnet:

$$\text{CI}_{(1-\alpha)\%}(\hat{\beta}_j) = [\hat{\beta}_j - t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{\hat{\beta}_j}, \hat{\beta}_j + t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{\hat{\beta}_j}] \quad . \quad (\text{A.1})$$

Hier ist $t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}}$ der Lageparameter des $(1 - \frac{\alpha}{2})$ -Quantils der t -Verteilung mit $\text{df} = N - n - 1$ Freiheitsgraden ($n =$ Zahl der Prädiktoren im Modell, $N =$ Stichprobengröße) und $s_{\hat{\beta}_j}$ der Standardfehler des j -ten Regressionskoeffizienten. Dieser wird auf folgende Weise berechnet:

$$s_{\hat{\beta}_j} = \sqrt{(C_{\beta})_{jj}} = \sqrt{((X^t X)^{-1} s^2)_{jj}} \quad . \quad (\text{A.2})$$

Dabei ist $(C_{\beta})_{jj}$ das j -te Diagonalelement der Koeffizienten-Kovarianzmatrix C_{β} , die aus der Datenmatrix:

$$X^t = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ x_{11} & & x_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & & x_{nN} \end{pmatrix} \quad (\text{A.3})$$

und dem mittleren Residuenquadrat:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{\text{df}} = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{N-n-1} \quad (\text{A.4})$$

berechnet wird. Für die bedingten Mittelwerte $\hat{y}(\mathbf{x}^*)$ unter vorgegebenen Werten der Prädiktoren $\mathbf{x}^* = (1, x_1^*, \dots, x_n^*)^t$ wird das $(1 - \alpha)$ %-Konfidenzintervall folgendermaßen

berechnet:

$$\text{CI}_{(1-\alpha)\%}(\hat{y}(\mathbf{x}^*)) = [\hat{y}(\mathbf{x}^*) - t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{\hat{y}(\mathbf{x}^*)}, \hat{y}(\mathbf{x}^*) + t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{\hat{y}(\mathbf{x}^*)}] \quad . \quad (\text{A.5})$$

Dabei ist der Standardfehler von $\hat{y}(\mathbf{x}^*)$ mit:

$$s_{\hat{y}(\mathbf{x}^*)} = \sqrt{(\mathbf{x}^*)^t C_{\beta} \mathbf{x}^*} \quad (\text{A.6})$$

gegeben.

Die Vorhersageintervalle ($\text{VI}_{(1-\alpha)\%}$) für Punktvorhersagen der Zielvariablen y unter der Bedingung vorgegebener Werte der Prädiktoren $\mathbf{x}^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)^t$ sind in *MATLAB*[®] nach der folgenden Formel berechnet worden:

$$\text{VI}_{(1-\alpha)\%}(\hat{y}(\mathbf{x}^*)) = [\hat{y}(\mathbf{x}^*) - t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{y-\hat{y}}, \hat{y}(\mathbf{x}^*) + t_{\text{df}, 1-\frac{\alpha}{2}} s_{y-\hat{y}}] \quad . \quad (\text{A.7})$$

Der Standardfehler der Prognose $s_{y-\hat{y}}$ ist hierbei durch:

$$s_{y-\hat{y}} = \sqrt{s^2 + (\mathbf{x}^*)^t C_{\beta} \mathbf{x}^*} \quad (\text{A.8})$$

gegeben.

A.2 Graphiken und Regressionsdiagnostik zur Überprüfung der Modellannahmen - Fortsetzung

Modell 1: Lineares Modell für ΔGA (y) als abhängige Größe - Fortsetzung

Lineares Modell 1 für den Geburtsgewichts-z-Score als abhängige Größe

Analog zum linearen Modell für ΔGA zeigt die Abbildung A.3 ein Streudiagramm der beobachteten Werte der Zielgröße des Geburtsgewichts-z-Score gegen die mittels der Regression berechneten Erwartungswerte. Die Streuung senkrecht zur Anpassungsgeraden fällt hier gegenüber dem ΔGA -Modell etwas geringer aus, ist jedoch immernoch erheblich. Dies ist in Übereinstimmung mit dem etwas größeren Bestimmtheitsmaß R^2 von 0.138. Die Erklärungsmacht und Vorhersagegüte fallen demnach auch in diesem Modell gering aus. Die Signifikanz des Modells ist hier noch deutlicher zu erkennen (s. o.). Die Abbildung A.3 zeigt ebenfalls keine Hinweise auf Heteroskedastizität und Muster/Trends in den Residuen. Es fanden sich keine gravierenden Ausreißer.

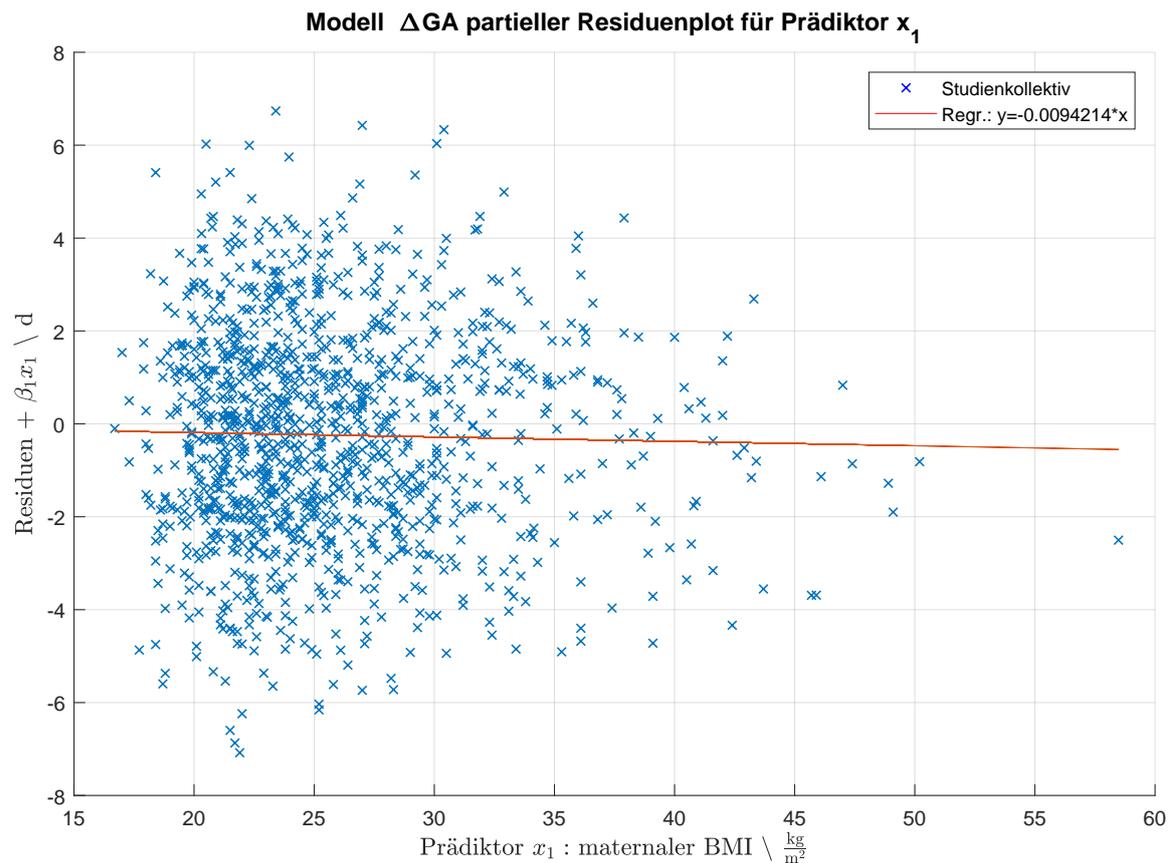


Abbildung A.1: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit der Zielvariable ΔGA vom maternalen BMI nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein deutlicher nichtlinearer Trend zu erkennen.

Auch für dieses Modell zeigt die Graphik A.4 der gegen die Vorhersagewerte aufgetragenen Absolutbeträge der studentisierten Residuen weitestgehende Homoskedastizität. Auch der White-Test [295] verwarf die Nullhypothese konstanter Fehlervarianz (= Homoskedastizität) nicht ($p = 0.06$) bei zugrunde gelegtem $\alpha = 0.05$.

Auch für dieses Modell zeigen die Partiiellen-Residuen-Plots in Abbildung A.5, A.6, A.7 und A.8 keine Nichtlinearitäten in den Prädiktoren an.

Ein Normalverteilungsplot der Residuen (Abb. A.9) weist nur geringfügige Abweichungen von der Normalität in den Randbereichen der Verteilung auf. Der Anderson-Darling-Test [68] konnte die Normalverteilungsannahme bei $\alpha = 0.05$ nicht ablehnen ($p = 0.30$), so dass näherungsweise von einer Normalverteilung der Residuen ausgegangen werden kann.

Die Korrelationsmatrix der Prädiktoren des Modells wies eine Konditionszahl von 2.1 auf und deutet damit nicht auf das Vorliegen von relevanter Multikollinearität hin

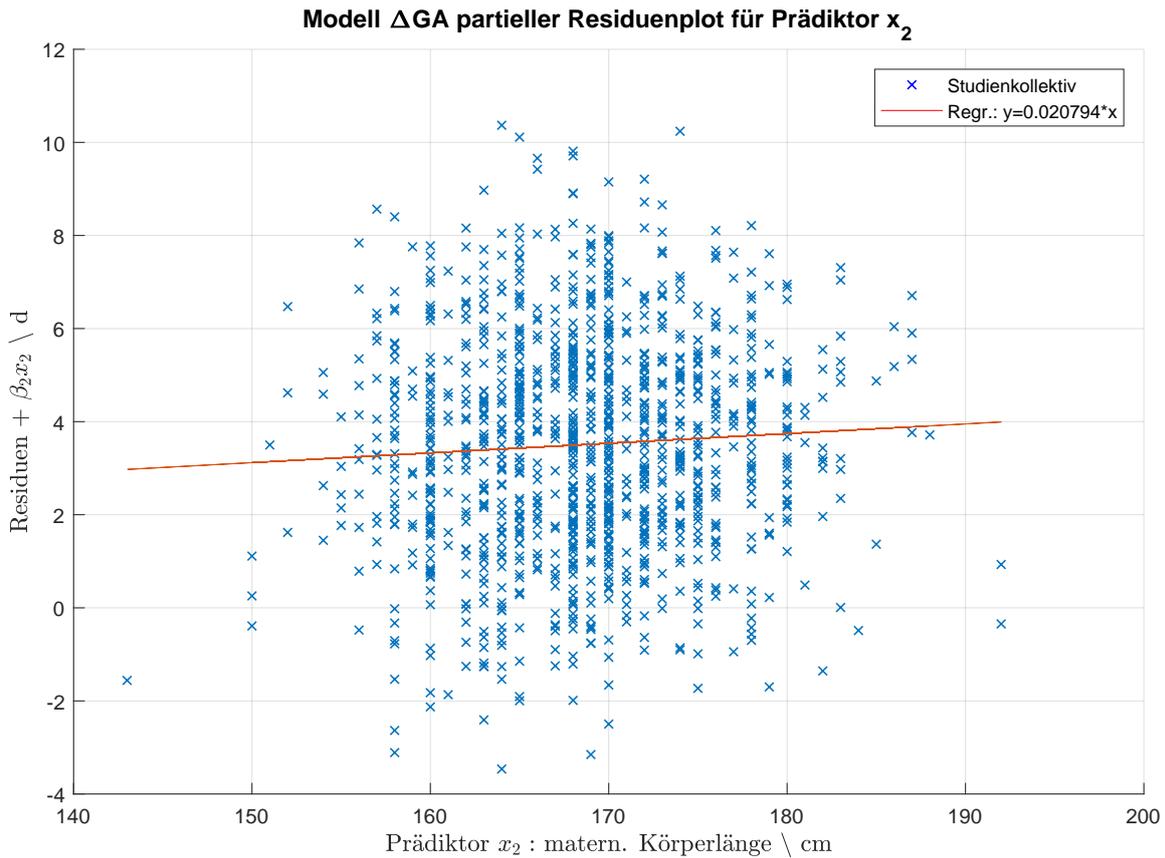


Abbildung A.2: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit der Zielvariable ΔGA von der maternalen Körperlänge nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein deutlicher nichtlinearer Trend zu erkennen.

(Konditionszahlen > 10 bzw. > 30 [60]).

Lineares Modell 2 für den Geburtsgewichts-z-Score als abhängige Größe

Die Überprüfung der Modellannahmen verlief analog zu Modell 1 für den Geburtsgewichts-z-Score. Wie Abb. A.10, das Streudiagramm der beobachteten Werte der Zielgröße gegen die mittels der Regression berechneten Erwartungswerte, zeigt, fällt die Streuung fast identisch zum vorangehenden Modell aus. Dies ist in Übereinstimmung mit dem etwa gleichen Bestimmtheitsmaß R^2 von 0.134. Die Erklärungsmacht und Vorhersagegüte fallen demnach auch in diesem Modell relativ gering aus. Die Signifikanz des Modells ist auch hier deutlich zu erkennen (s. o.). Die Abbildung A.10 zeigt ebenfalls keine Hinweise auf Heteroskedastizität und Muster/Trends in den Residuen. Es fanden sich keine gravierenden Ausreißer.

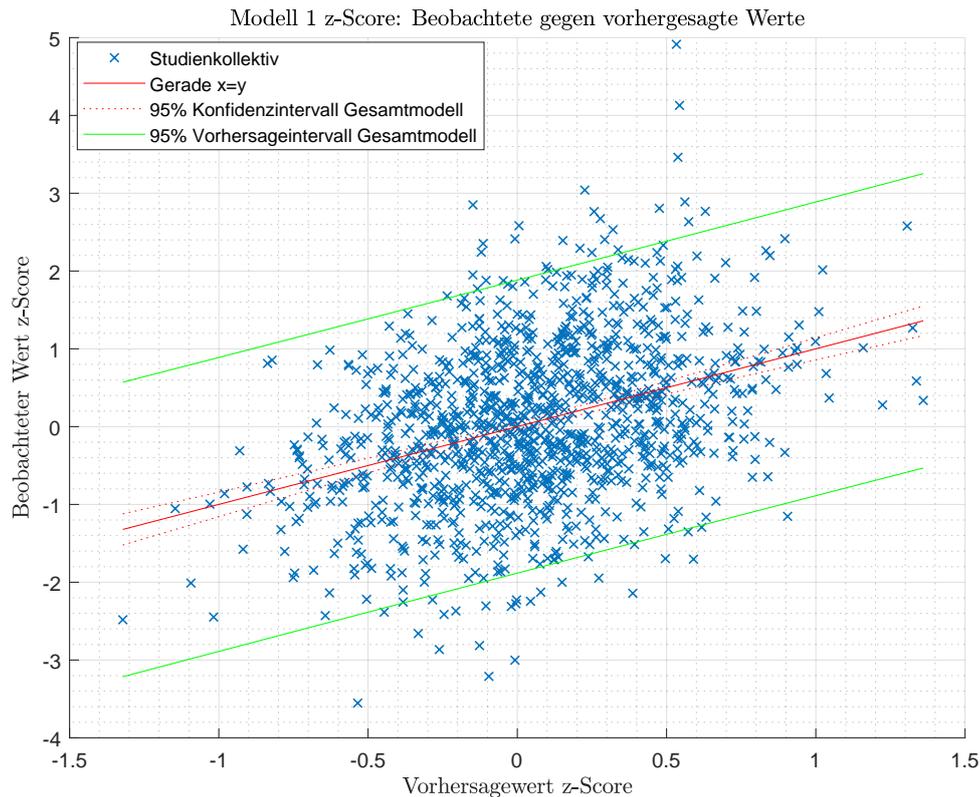


Abbildung A.3: Streudiagramm der beobachteten gegen die vorhergesagten Geburtsgewichts-z-Score-Werte aus dem Modell 1. Die Gerade $x = y$ ist in rot eingetragen und gibt den Verlauf des Erwartungswertes wieder. Zwischen den rot gestrichelten Linien verläuft das 95 %-Konfidenzintervall derselben und zwischen den grünen durchgezogenen Linien das 95 %-Vorhersageintervall. Der vertikale Abstand der Beobachtungen von der Geraden entspricht dem jeweiligen Residuum.

Auch für dieses Modell zeigt die Graphik A.11 der gegen die Vorhersagewerte aufgetragenen Absolutbeträge der studentisierten Residuen weitestgehende Homoskedastizität. Auch der White-Test [295] verwarf die Nullhypothese konstanter Fehlervarianz (= Homoskedastizität) nicht ($p = 0.074$) bei zugrunde gelegtem $\alpha = 0.05$.

Auch für dieses Modell zeigen die Partiiellen-Residuen-Plots in den Abb. A.12, A.13 und A.14 keine nennenswerten Nichtlinearitäten in den Prädiktoren an.

Der Normalverteilungsplot der Residuen (Abb. A.15) weist nur geringfügige Abweichungen von der Normalität in den Randbereichen der Verteilung auf. Der Anderson-Darling-Test [68] konnte die Normalverteilungsannahme bei $\alpha = 0.05$ nicht ablehnen ($p = 0.2712$), so dass näherungsweise von einer Normalverteilung der Residuen ausgegangen werden kann.

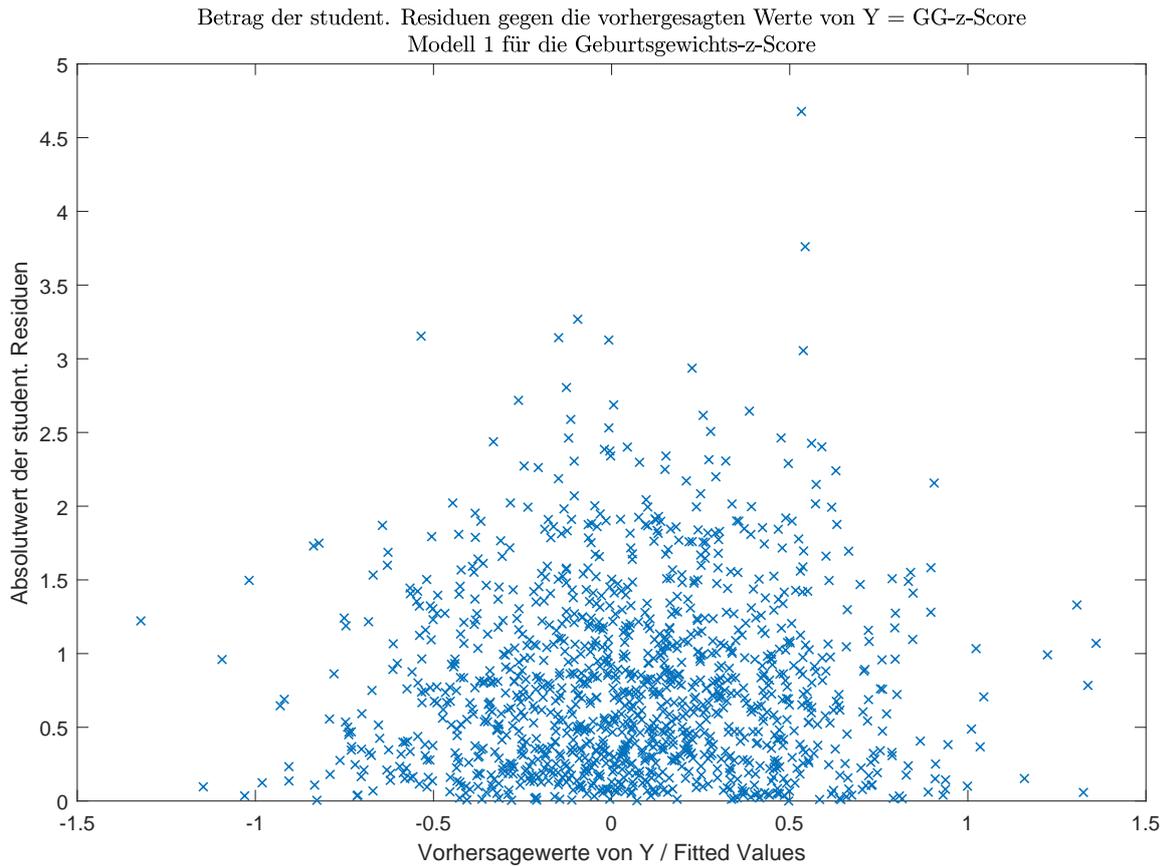


Abbildung A.4: Betrag der studentisierten Residuen des linearen Modells 1 für die Geburtsgewichts-z-Score. Die Streuung ist weitestgehend gleichmäßig und trendfrei.

Die Korrelationsmatrix der Prädiktoren des Modells wies eine Konditionszahl von 1.44 auf und deutet damit nicht auf das Vorliegen von relevanter Multikollinearität hin (Konditionszahlen > 10 bzw. > 30 [60]).

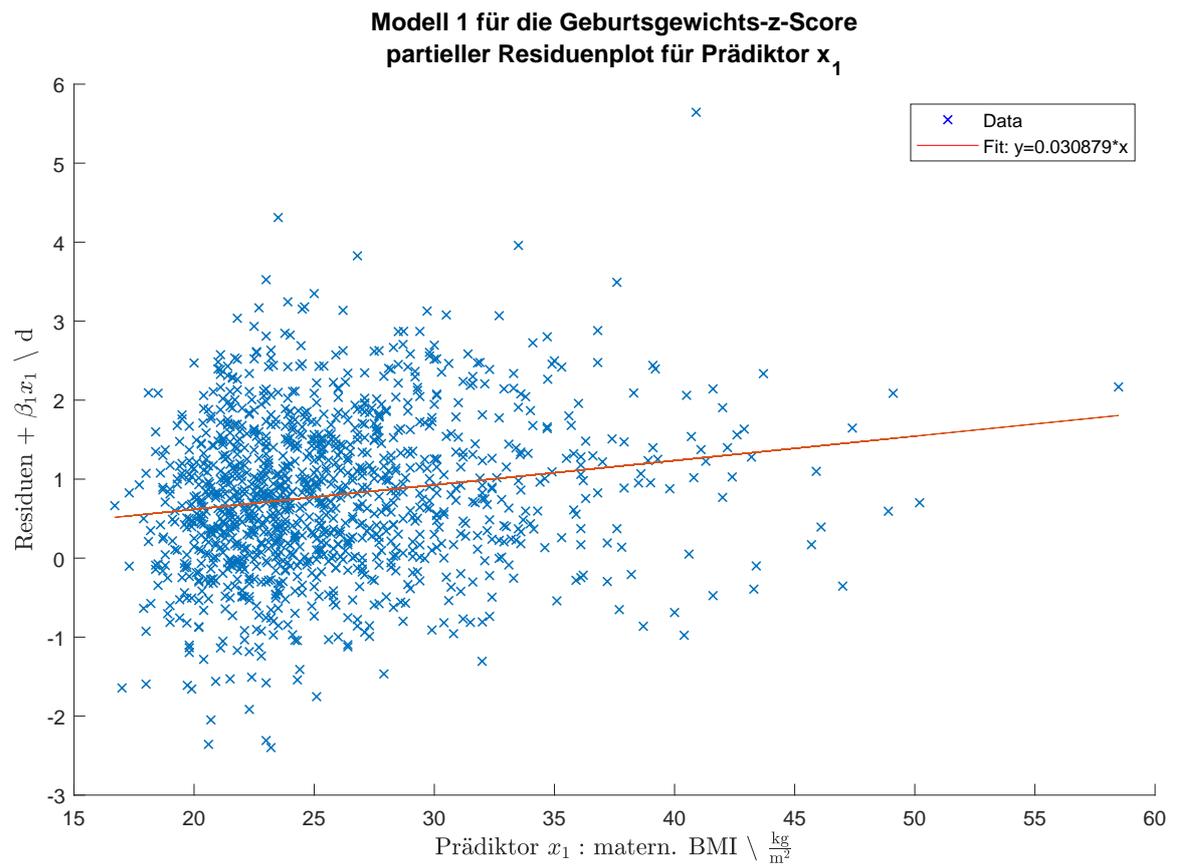


Abbildung A.5: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score vom maternalen BMI nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein deutlicher nichtlinearer Trend zu erkennen.

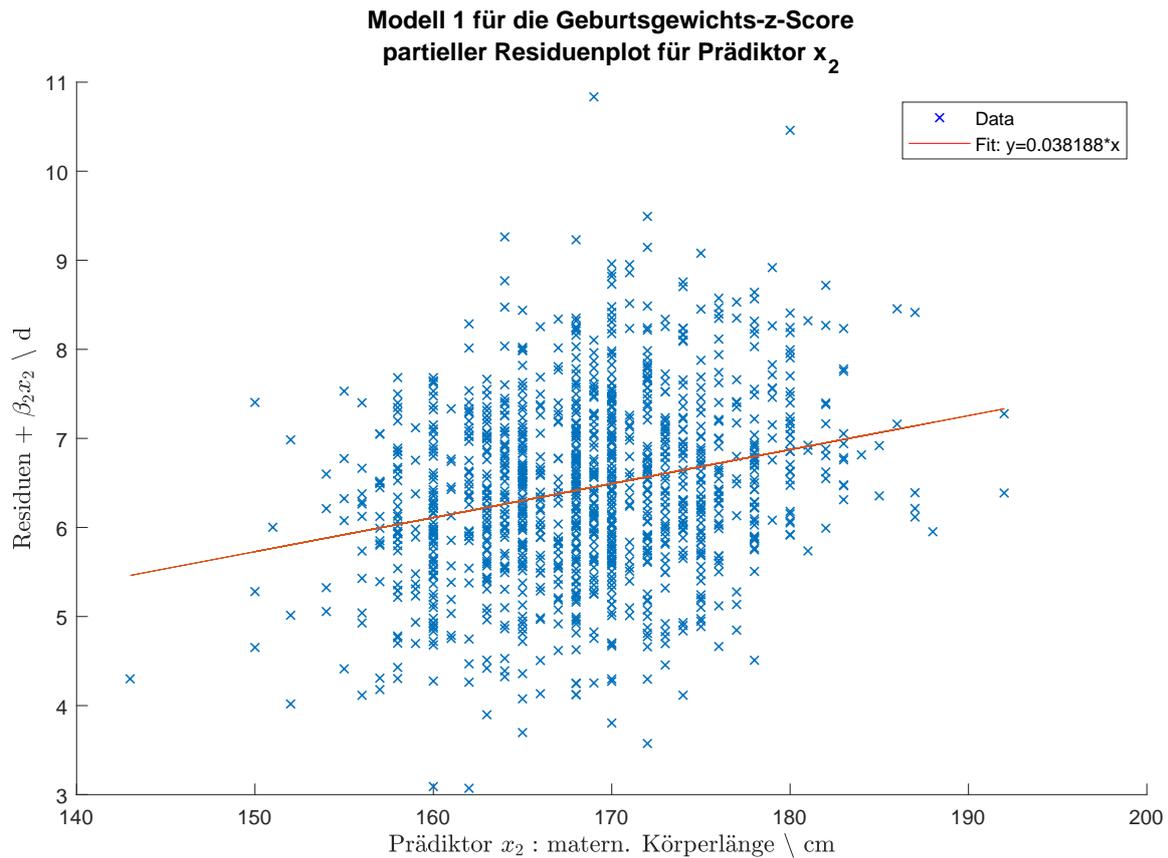


Abbildung A.6: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score von der maternalen Körperlänge nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein nichtlinearer Trend zu erkennen.

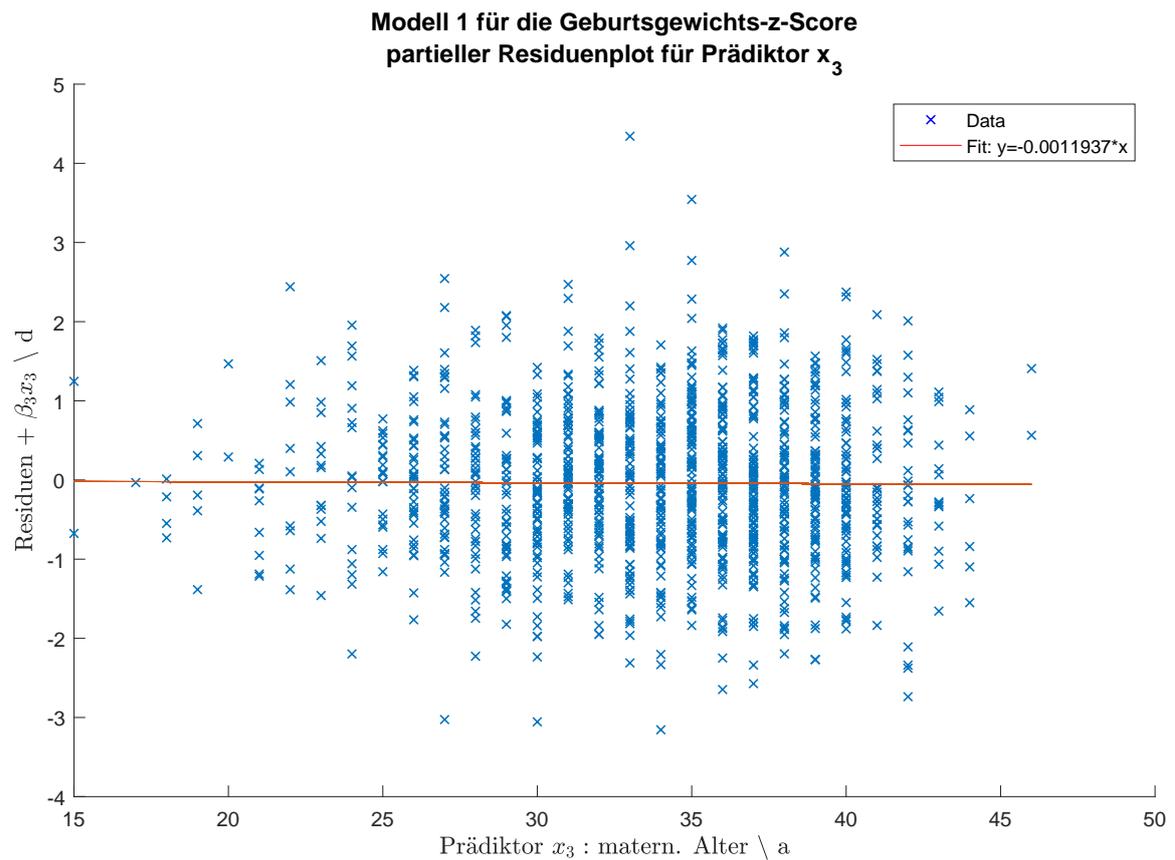


Abbildung A.7: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score vom maternalen Alter nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein nichtlinearer Trend zu erkennen.

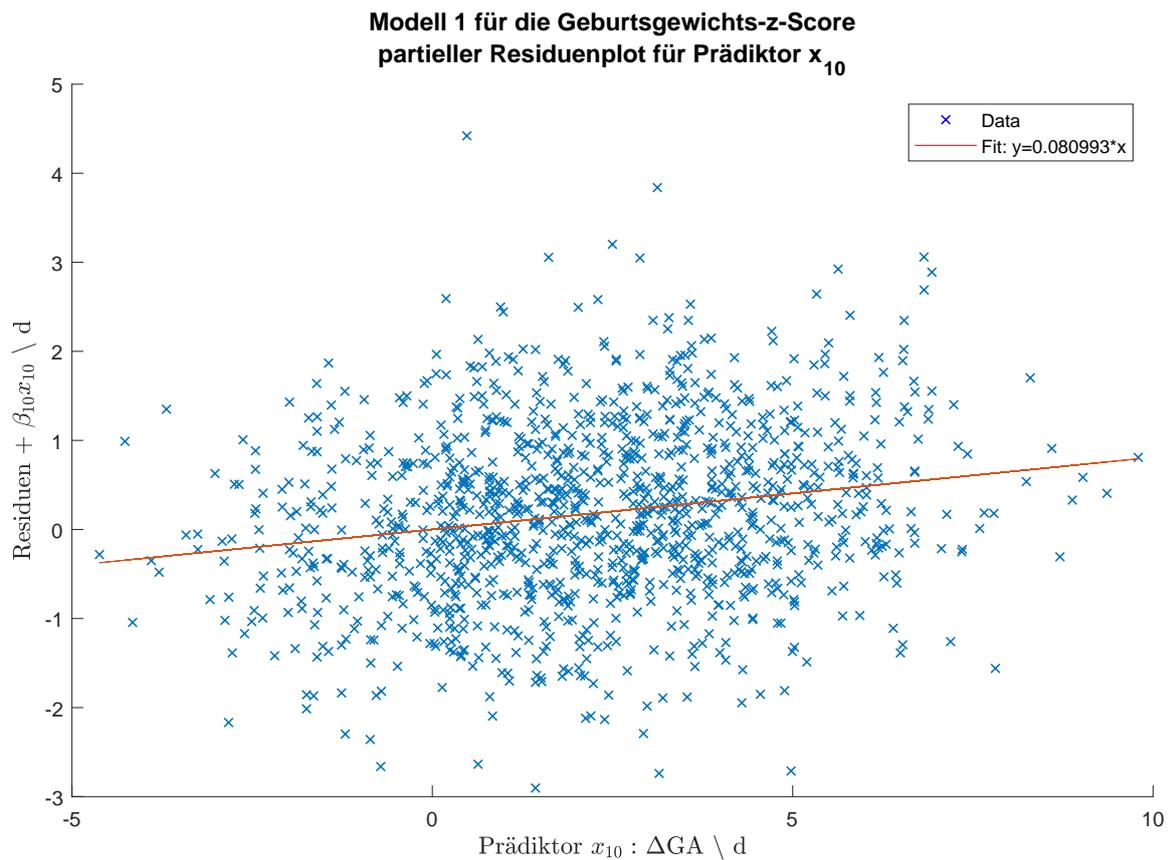


Abbildung A.8: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score vom ΔGA nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren. Es ist kein nichtlinearer Trend zu erkennen.

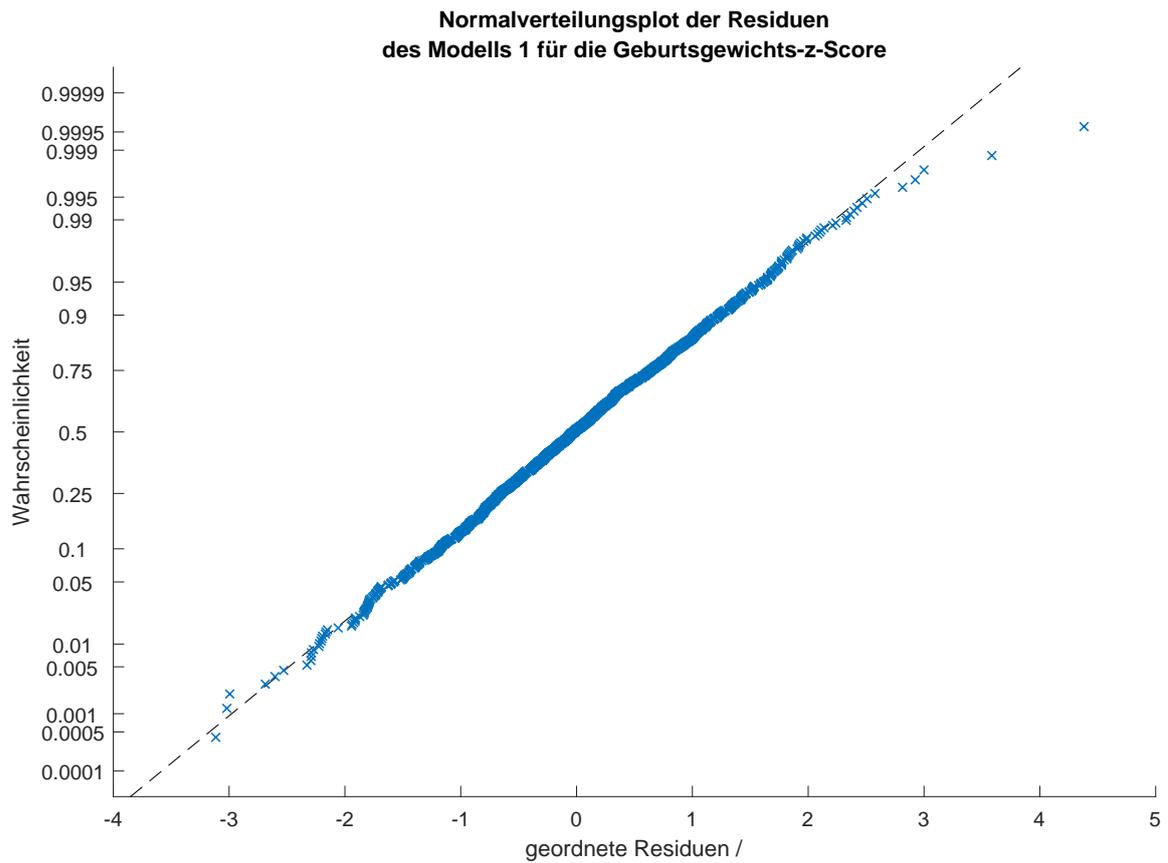


Abbildung A.9: Diese Abbildung zeigt einen Normalverteilungsplot der Residuen des linearen Modells 1 für die Geburtsgewichts-z-Score. Es sind nur geringfügige Abweichungen am rechten Rand zu erkennen.

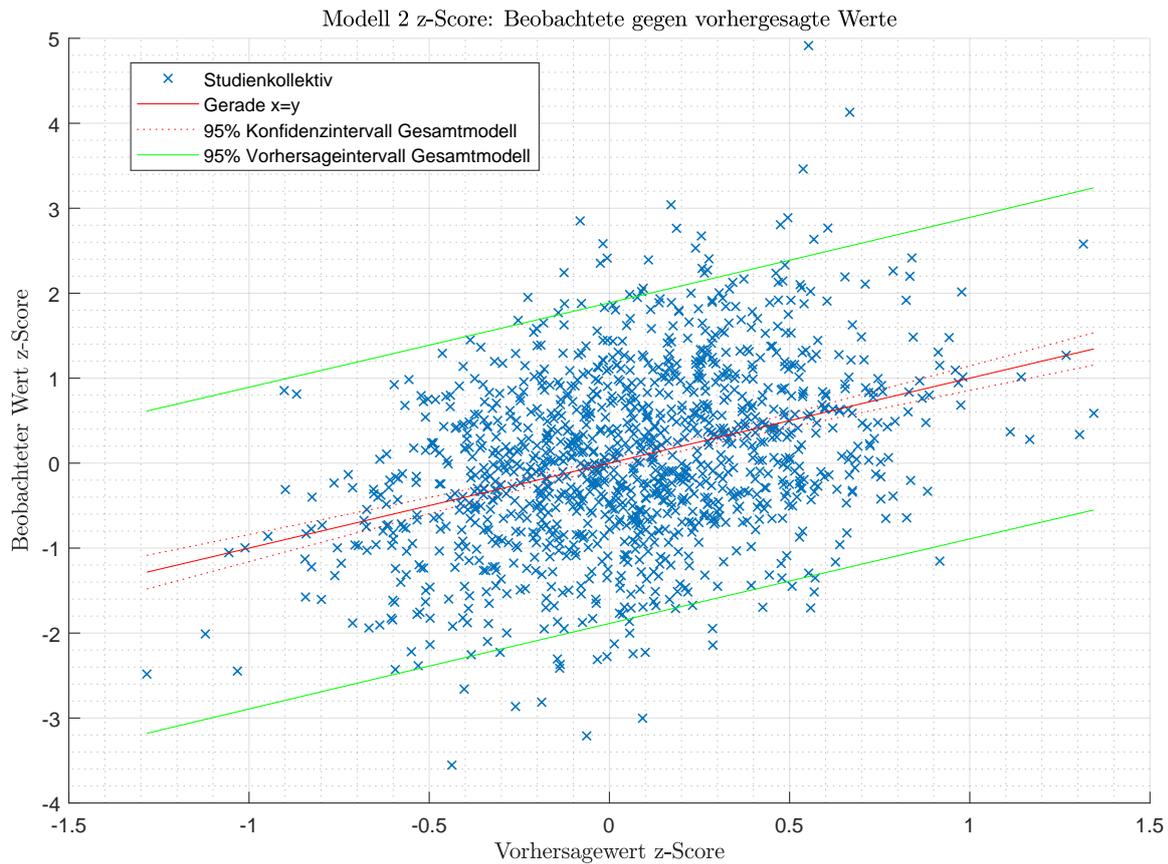


Abbildung A.10: Streudiagramm der beobachteten gegen die vorhergesagten Geburtsgewichts-z-Score-Werte aus dem Modell 2. Die Gerade $x = y$ ist in rot eingetragen und gibt den Verlauf des Erwartungswertes wieder. Zwischen den rot gestrichelten Linien verläuft das 95 %-Konfidenzintervall derselben und zwischen den grünen durchgezogenen Linien das 95 %-Vorhersageintervall. Der vertikale Abstand der Beobachtungen von der Geraden entspricht dem jeweiligen Residuum.

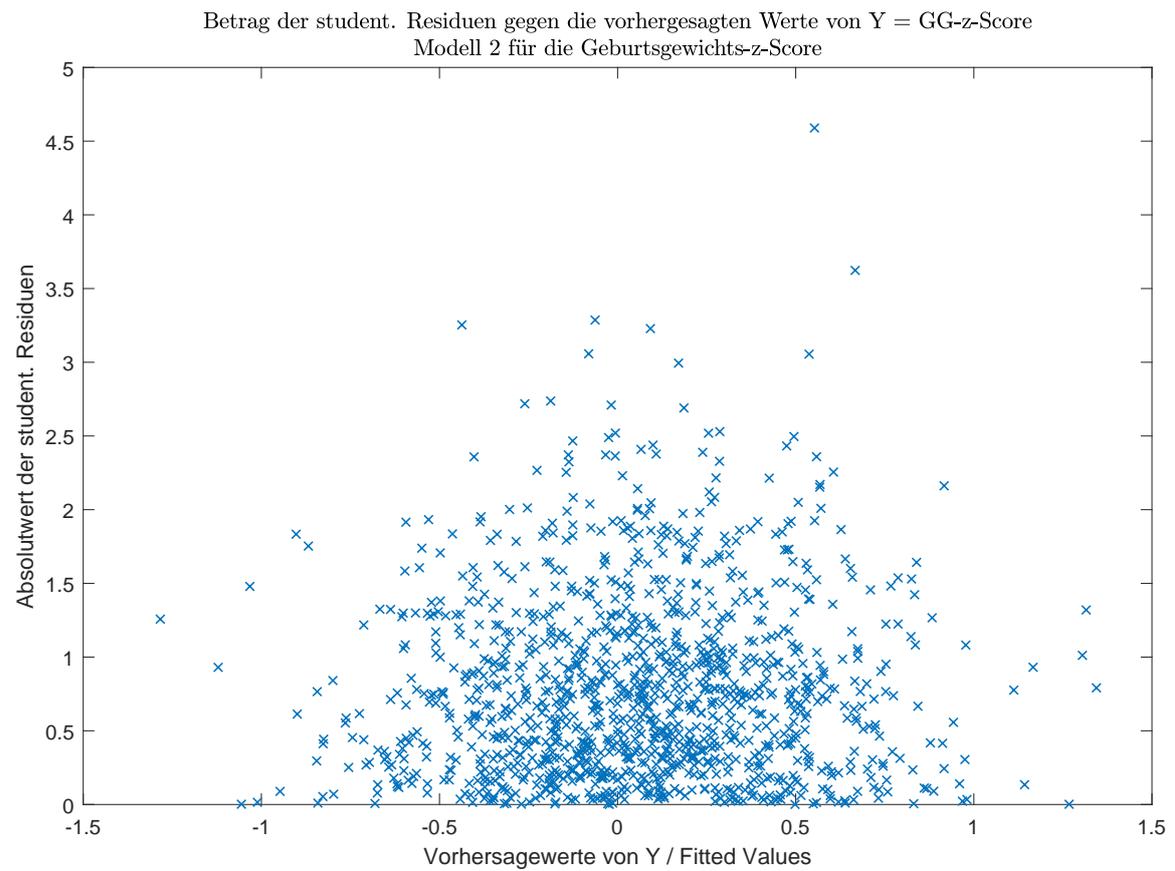


Abbildung A.11: Betrag der studentisierten Residuen des linearen Modells 2 für die Geburtsgewichts-z-Score. Die Streuung ist weitestgehend gleichmäßig und trendfrei.

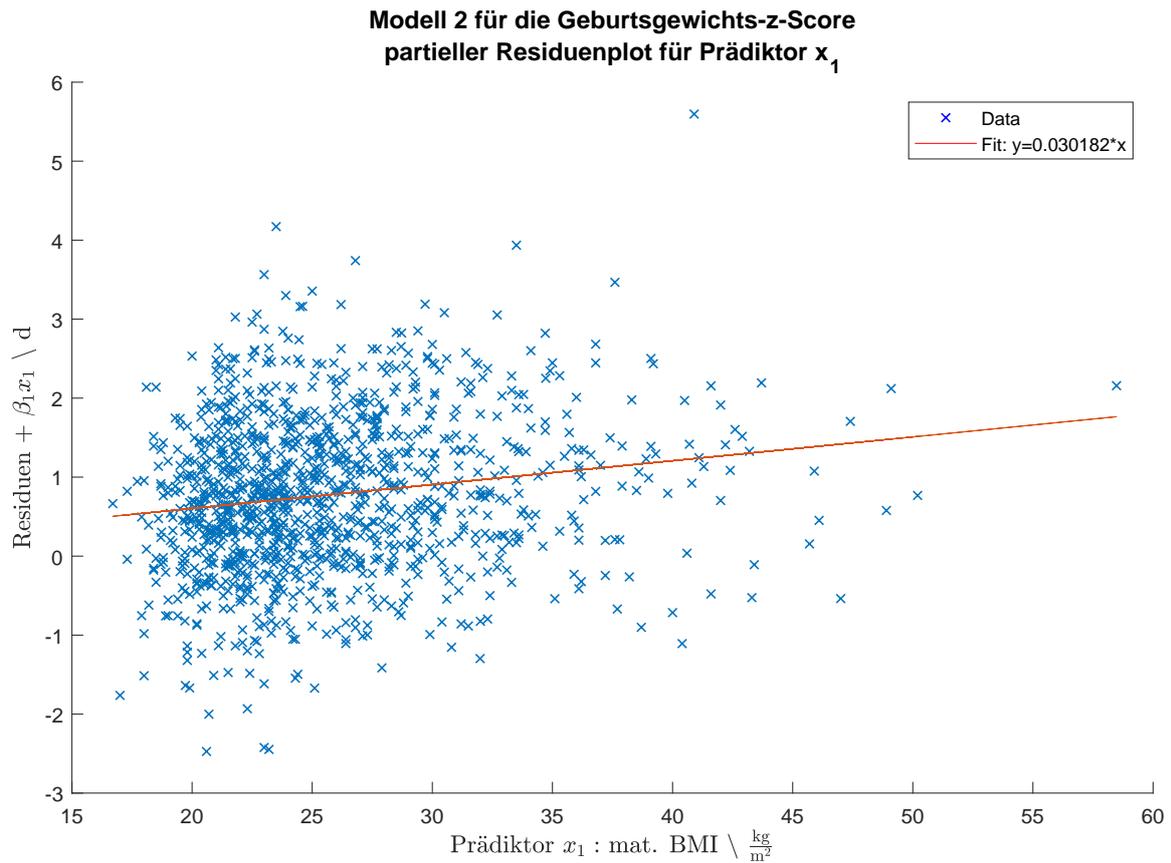


Abbildung A.12: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score vom maternalen BMI nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren für das verkleinerte Modell 2. Es ist kein deutlicher nichtlinearer Trend zu erkennen.

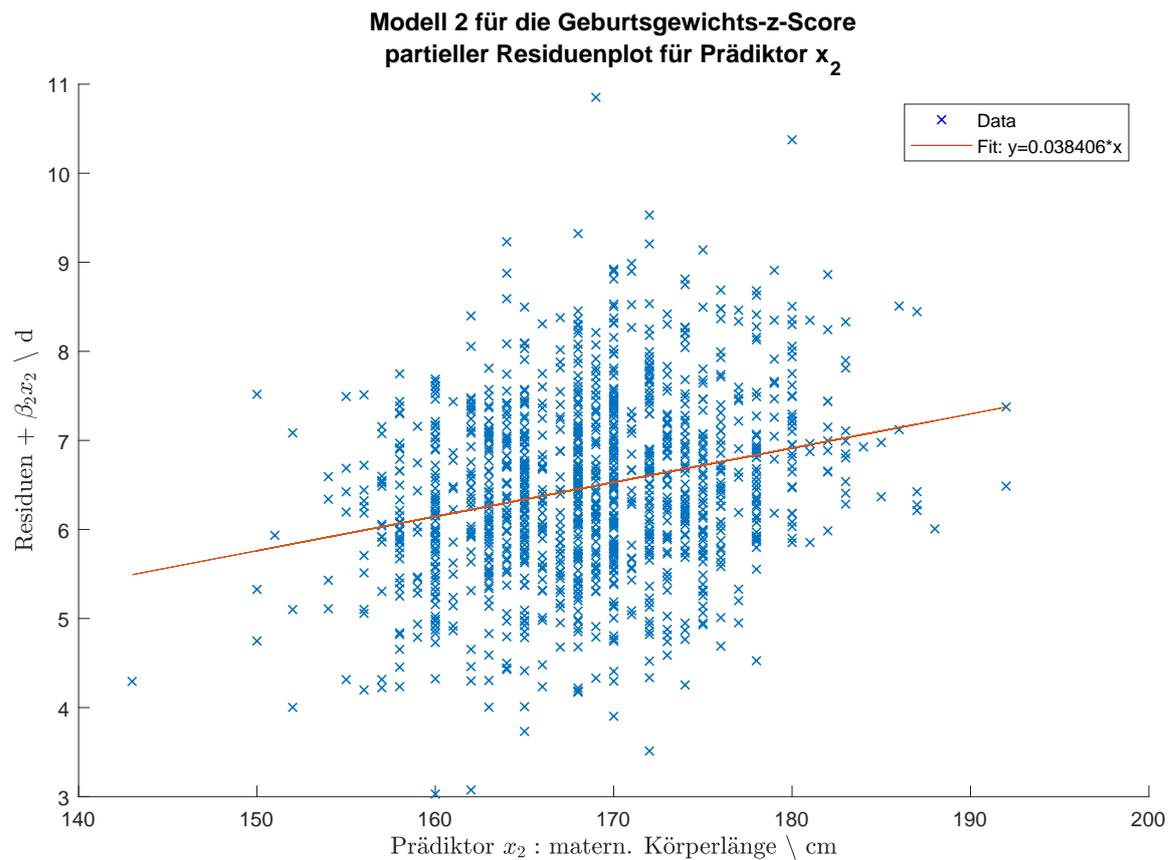


Abbildung A.13: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score von der maternalen Körperlänge nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren für das verkleinerte Modell 2. Es ist kein nichtlinearer Trend zu erkennen.

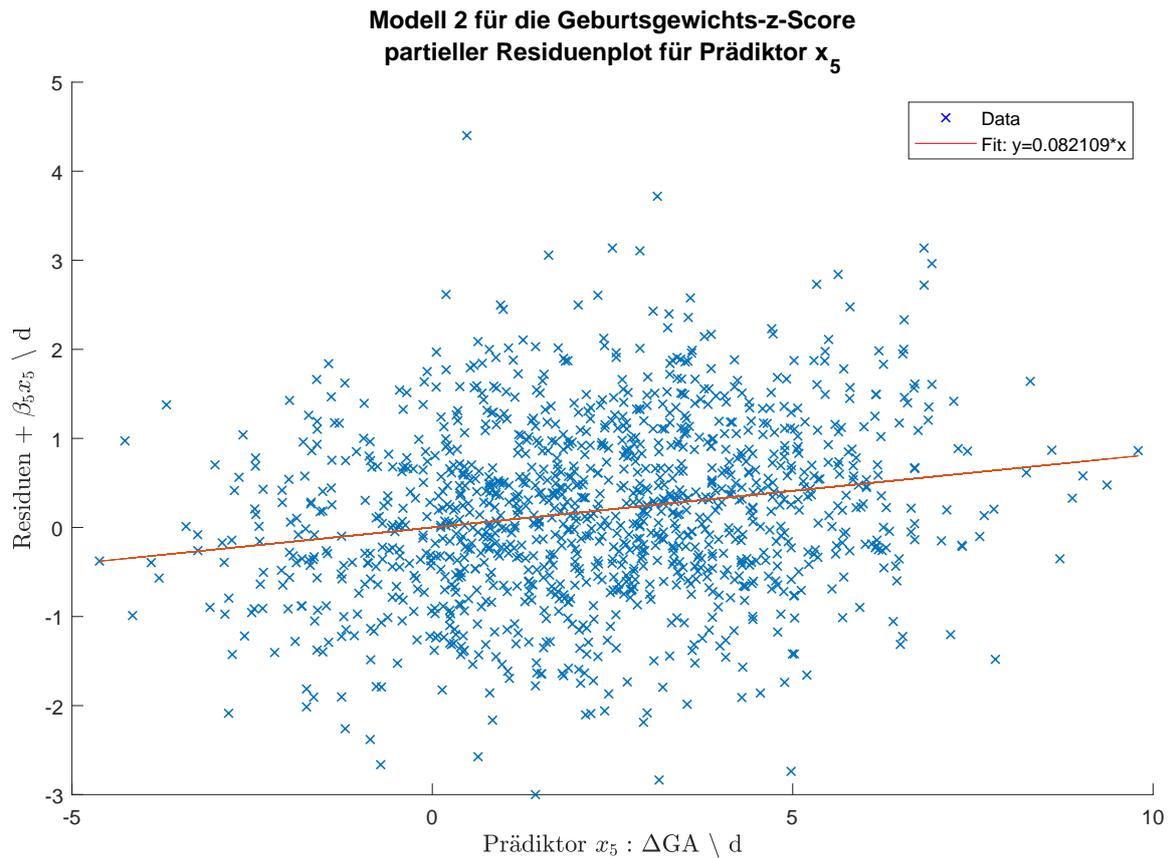


Abbildung A.14: Dieser Partielle-Residuen-Plot zeigt die Abhängigkeit des Geburtsgewichts-z-Score vom ΔGA nach Herausrechnen der linearen Abhängigkeiten zu sämtlichen anderen Prädiktoren für das verkleinerte Modell 2. Es ist kein nichtlinearer Trend zu erkennen.

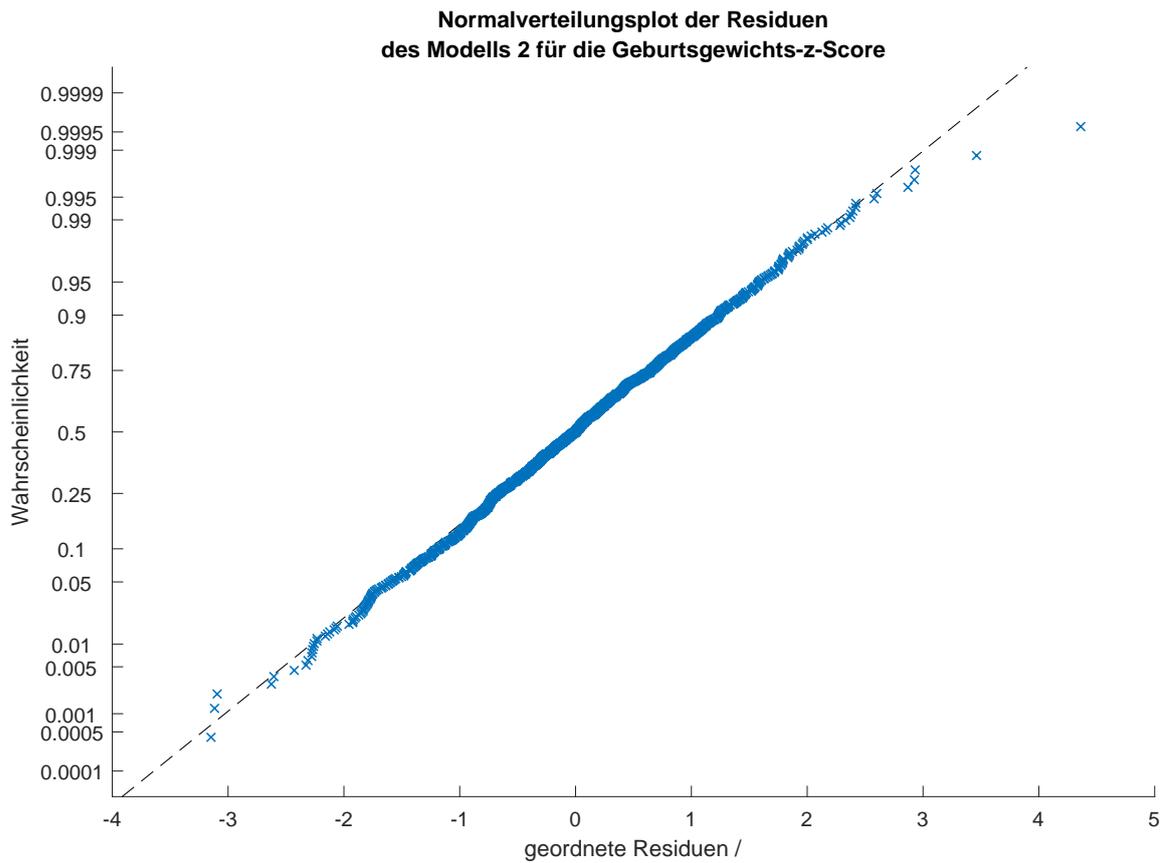


Abbildung A.15: Diese Abbildung zeigt einen Normalverteilungsplot der Residuen des linearen Modells 2 für die Geburtsgewichts-z-Score. Es sind nur geringfügige Abweichungen am rechten Rand zu erkennen.

Literaturverzeichnis

- [1] H. Abele u. a. „Effect of deviation from the mid-sagittal plane on the measurement of fetal nuchal translucency.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 35 (5 2010), S. 525–529. DOI: 10.1002/uog.7599.
- [2] H. Abele u. a. „Intra- and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 36 (4 2010), S. 417–422. DOI: 10.1002/uog.8809.
- [3] J. S. Abramowicz und J. T. Ahn. *Fetal macrosomia*. 27. Juni 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-macrosomia> (besucht am 03.08.2018).
- [4] G. R. Alexander u. a. „What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? Review.“ In: *Clin Obstet Gynecol.* 41 (1 1998), S. 114–125. DOI: 10.1097/00003081-199803000-00017.
- [5] D. G. Altman und L. S. Chitty. „Charts of fetal size: 1. Methodology.“ In: *BJOG.* 101 (1 1994), S. 29–34. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13006.x.
- [6] D. G. Altman und F. E. Hytten. „Intrauterine growth retardation: let’s be clear about it.“ In: *BJOG.* 96 (10 1989), S. 1127–1132. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03185.x.
- [7] American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. „Age terminology during the perinatal period.“ In: *Pediatrics* 114 (5 2004), S. 1362–1364. DOI: 10.1542/peds.2004-1915.
- [8] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia.“ In: *Obstet Gynecol.* 128 (5 2016), e195–e209. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001762.

- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus.“ In: *Obstet Gynecol.* 131 (2 2018), e49–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002501.
- [10] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy.“ In: *Obstet Gynecol.* 133 (1 2019), e26–e50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020.
- [11] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice bulletin No.146: Management of late-term and postterm pregnancies.“ In: *Obstet Gynecol.* 124 (2 Pt 1) (2014), e49–e64. DOI: 10.1097/01.AOG.0000452744.06088.48.
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice Bulletin Number 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia.“ In: *Obstet Gynecol.* 133 (1 2019), e1–e25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018.
- [13] American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Reinvents the Pregnancy Wheel- Launches New Due Date App.* URL: <https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2016/ACOG-Reinvents-the-Pregnancy-Wheel> (besucht am 05.02.2018).
- [14] American College of Obstetricians and Gynecologists. „Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus.“ In: *Obstet Gynecol.* 132 (6 2018), e228–e248. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002960.
- [15] American Institute of Ultrasound in Medicine and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Committee on Obstetric Practice. „Committee Opinion No 688: Management of Suboptimally Dated Pregnancies“. In: *Obstet Gynecol.* 129 (3 2017), e29–e32. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001949.
- [16] American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Committee on Obstetric Practice. „Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date“. In: *Obstet Gynecol.* 129 (5 2017), S. 150–154.
- [17] M. Anhäuser und M. Drews. *Lexikon der Biologie: Zygote.* URL: <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/zygote/72275> (besucht am 05.01.2019).

- [18] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S1 Leitlinie: Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0651_S1_Termin%C3%BCberschreitung_%C3%9Cbertragung_02-2014-verlaengert_01.pdf (besucht am 23.01.2018).
- [19] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3 Leitlinie: Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0081_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2019-06.pdf (besucht am 27.07.2019).
- [20] B. Auer und H. Rottmann. *Statistik und Ökonometrie für Wirtschaftswissenschaftler*. 1. Aufl. Wiesbaden: Gabler Verlag, Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, 2010.
- [21] I. L. Aye, T. L. Powell und T. Jansson. „Review: Adiponectin – the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth?“ In: *Placenta* 34.Suppl. (2013), S. 40–45. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.024.
- [22] D. D. Baird u. a. „Application of a method for estimating day of ovulation using urinary estrogen and progesterone metabolites.“ In: *Epidemiology*. 6 (5 1995), S. 547–550. DOI: 10.1097/00001648-199509000-00015.
- [23] R. Balsane u. a. „To study the association between initial fetal crown-rump length and subsequent abortion in a viable first trimester pregnancy.“ In: *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 5 (6 2016), S. 1744–1747. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161656.
- [24] O. Basso u. a. „Change in social status and risk of low birth weight in Denmark: population based cohort study“. In: *BMJ*. 315 (7121 1997), S. 1498–1502. DOI: 10.1136/bmj.315.7121.1498.
- [25] B. T. Bateman u. a. „Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions.“ In: *Am J Obstet Gynecol*. 206 (2 2012), 134.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.878.

- [26] F. C. Battaglia und L. O. Lubchenco. „A practical classification of newborn infants by weight and gestational age.“ In: *J Pediatr.* 71 (2 1967), S. 159–163. DOI: 10.1016/s0022-3476(67)80066-0.
- [27] D. A. Belsley, E. Kuh und R.E. Welsch. *Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity*. Wiley series in probability and mathematical statistics. Probability and mathematical statistics. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Ltd, 1980.
- [28] A. Ben-Haroush u. a. „Early first-trimester crown-rump length measurements in male and female singleton fetuses in IVF pregnancies.“ In: *J Matern Fetal Neonatal Med.* 25 (12 2012), S. 2610–2612. DOI: 10.3109/14767058.2012.712563.
- [29] H. Berger und N. Melamed. „Timing of delivery in women with diabetes in pregnancy.“ In: *Obstetric med.* 7 (1 2014), S. 8–16. DOI: 10.1177/1753495X13513577.
- [30] P. Bergsjø u. a. „Duration of human singleton pregnancy. A population-based study.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 69 (3 1990), S. 197–207.
- [31] I. M. Bernstein u. a. „Maternal smoking and its association with birth weight.“ In: *Obstet Gynecol.* 106 (5 Pt 1 2005), S. 986–991. DOI: 10.1097/01.AOG.0000182580.78402.d2.
- [32] A. M. Bever u. a. „Fetal growth patterns in pregnancies with first-trimester bleeding.“ In: *Obstet Gynecol.* 131 (6 2018), S. 1021–1030. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002616.
- [33] D. W. Bianchi u. a., Hrsg. *Fetology. Diagnosis and Management of the Fetal Patient*. Second Edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2010, S. 857–864.
- [34] J. C. Birnholz und E. E. Farrell. „Fetal ear length.“ In: *Pediatrics.* 81 (4 1988), S. 555–558.
- [35] S. M. Bjørnholt u. a. „Maternal smoking during pregnancy and risk of stillbirth: results from a nationwide Danish register-based cohort study.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 95 (11 2016), S. 1305–1312. DOI: 10.1111/aogs.13011.

- [36] I. Blickstein. „Is it normal for multiples to be smaller than singletons? Review.“ In: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 18 (4 2004), S. 613–623. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.04.008.
- [37] I. Blickstein. „Normal and abnormal growth of multiples.“ In: *Semin Perinatol.* 7 (3 2002), S. 177–185. DOI: 10.1053/siny.2002.0105.
- [38] S. Bond. „Gestational length demonstrates natural variation.“ In: *J Midwifery Womens Health.* 58 (6 2013), S. 708–709. DOI: 10.1111/jmwh.12143_1.
- [39] J. Bortz und C. Schuster. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2014.
- [40] C. Bottomley u. a. „Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age.“ In: *Hum Reprod.* 12 (5 2009), S. 284–290. DOI: 10.1093/humrep/den389.
- [41] K. Bramham u. a. „Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis.“ In: *BMJ.* 348 (g2301 2014). DOI: 10.1136/bmj.g2301.
- [42] C. Brezinka und H. Steiner. „Entwicklung des Ultraschallscreenings“. In: *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.* Hrsg. von U. Gembruch, K. Hecher und H. Steiner. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer GmbH Deutschland, 2018, S. 6–13.
- [43] Z. A. Broere-Brown u. a. „Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: a prospective population-based cohort study.“ In: *Biol Sex Differ.* 7.65 (2016). DOI: 10.1186/s13293-016-0119-1.
- [44] I. Brosens, W. B. Robertson und H. G. Dixon. „The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy.“ In: *J Pathol Bacteriol.* 93 (2 1967), S. 569–579. DOI: 10.1002/path.1700930218.
- [45] J. S. Jr Brown, T. Adera und S. W. Masho. „Previous abortion and the risk of low birth weight and preterm births.“ In: *J Epidemiol Community Health.* 62 (1 2008), S. 16–22. DOI: 10.1136/jech.2006.050369.

- [46] P. Buekens u. a. „Epidemiology of pregnancies with unknown last menstrual period.“ In: *J Epidemiol Community Health*. 38 (1 1984), S. 79–80. DOI: 10.1136/jech.38.1.79.
- [47] R. Bukowski u. a. „Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study“. In: *BMJ*. 334.7598 (2007). DOI: 10.1136/bmj.39129.637917.AE.
- [48] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Strafgesetzbuch (StGB): § 218a Straftatbestand des Schwangerschaftsabbruchs*. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/_218a.html (besucht am 05.03.2018).
- [49] Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. *Mehrkindfamilien in Deutschland*. Dossier. 2013.
- [50] A. A. Butler und D. LeRoith. „Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the igf1 and igf1r genes and their roles in insulin-like growth factor physiology.“ In: *Endocrinology* 142 (5 2001), S. 1685–1688. DOI: 10.1210/endo.142.5.8148.
- [51] K. Butt und K. Lim. „Determination of gestational age by ultrasound“. In: *J Obstet Gynaecol Can*. 36 (2 2014), S. 171–181. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30664-2.
- [52] S. Campbell u. a. „Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age.“ In: *Obstet Gynecol*. 65 (5 1985), S. 613–620.
- [53] B. M. Carlson. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier inc., 2014.
- [54] I. F. Casson u. a. „Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study.“ In: *BMJ*. 315 (7103 1997), S. 275–278. DOI: 10.1136/bmj.315.7103.275.
- [55] I. F. Casson u. a. „Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus.“ In: *Diabet Med*. 17 (1 2000), S. 33–39. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2000.00215.x.
- [56] L. R. Chambliss und S. L. Clark. „Paper gestational age wheels are generally inaccurate.“ In: *Am J Obstet Gynecol*. 210.2 (2014), 145.e1–145.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.09.013.

- [57] L. C. Chappell u. a. „Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study.“ In: *Hypertension* 51 (4 2008), S. 1002–1009. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565.
- [58] F. A. Chervenak u. a. „How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age?“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 178 (4 1998), S. 678–687. DOI: 10.1016/S0002-9378(98)70477-6.
- [59] T. Chudleigh und B. Thilaganathan. *Obstetric Ultrasound - How, Why and When*. Third Edition. London: Elsevier Limited, 2004, S. 29–50.
- [60] G. Coenders und M. Saez. „Collinearity, Heteroscedasticity and Outlier Diagnostics in Regression. Do They Always Offer What They Claim?“ In: *New Approaches in Applied Statistics*. Hrsg. von A. Ferligoj und A. Mrvar. Bd. 16. Konferenzbeitrag in: Conference on Applied Statistics & Conference on Methodology and Statistics. Ljubljana: FDV, 2000, S. 79–94.
- [61] J. Cohen. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Aufl. Mahwah, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [62] A. Correa u. a. „Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009.“ In: *Matern Child Health J.* 19 (3 2015), S. 635–642. DOI: 10.1007/s10995-014-1553-5.
- [63] D. R. Coustan und J. Imarah. „Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 150 (7 1984), S. 836–842. DOI: 10.1016/0002-9378(84)90459-9.
- [64] S. G. Craigo. „The role of ultrasound in the diagnosis and management of intrauterine growth retardation.“ In: *Semin Perinatol.* 18 (1994), S. 292–304.
- [65] F. G. Cunningham u. a. „Chronic renal disease and pregnancy outcome.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 163 (2 1990), S. 453–459. DOI: 10.1016/0002-9378(90)91175-c.
- [66] S. C. Curtin und T. J. Matthews. „Smoking prevalence and cessation before and during pregnancy: data from the birth certificate, 2014.“ In: *Natl Vital Stat Rep.* 65 (1 2016), S. 1–14.

- [67] C. L. Cutland u. a. „Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data.“ In: *Vaccine*. 35 (48 Pt A 2017), S. 6492–6500. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049.
- [68] T. W. Darling und D. A. Anderson. „Asymptotic theory of certain goodness of fit criteria based on stochastic processes.“ In: *Ann Math Stat.* 23 (2 1952), S. 193–212. DOI: 10.1214/aoms/1177729437.
- [69] R. B. Davies und B. Hutton. „The Effect of Errors in the Independent Variables in Linear Regression“. In: *Biometrika* 62.2 (1975), S. 383–391. DOI: 10.2307/2335377.
- [70] S. Daya. „Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 168.3 (Pt 1) (1993), S. 903–908.
- [71] C. L. De Jong u. a. „Fetal growth rate and adverse perinatal events.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 13 (2 1999), S. 86–98. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1999.13020086.x.
- [72] F. Degenhardt u. a. „Transvaginale Ultraschallbiometrie der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimenon.“ In: *Z Geburtshilfe Perinatol.* 192 (6 1988), S. 249–252.
- [73] I. Delbaere u. a. „Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age.“ In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 135 (1 2007), S. 41–46. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.030.
- [74] P. Delpachitra u. a. „Ultrasound Reference Chart Based on IVF Dates to Estimate Gestational Age at 6-9 weeks’ Gestation.“ In: *ISRN Obstet Gynecol.* (2012). DOI: 10.5402/2012/938583.
- [75] M. Deutchman, A.T. Tubay und D. Turok. „First trimester bleeding.“ In: *Am Fam Physician.* 79 (11 2009), S. 985–994.
- [76] Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V. *Definition*. URL: <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39> (besucht am 06.11.2018).
- [77] Deutsche Diabetes-Gesellschaft. *S3 Leitlinie: Diabetes und Schwangerschaft*. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-0231_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_2014-12.pdf (besucht am 23.03.2019).

- [78] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. *S1 Leitlinie: Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft*. URL: https://www.dgkg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015032_Standards_zur_Ultraschalluntersuchung_in_der_Frueh-Schwangerschaft/015032_2010.pdf (besucht am 22.01.2018).
- [79] Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. *DEGUM-STUFE I*. 9. Mai 2018. URL: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung/stufe-i.html> (besucht am 08.07.2018).
- [80] Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. *DEGUM-STUFE II*. 9. Mai 2018. URL: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung/stufe-ii.html> (besucht am 08.07.2018).
- [81] Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. *DEGUM-STUFE III*. 9. Mai 2018. URL: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung/stufe-iii.html> (besucht am 08.07.2018).
- [82] Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. *Mehrstufenkonzept und Zertifizierung*. 9. Mai 2018. URL: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung.html> (besucht am 08.07.2018).
- [83] Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. *Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2017. URL: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe.html> (besucht am 22.02.2017).
- [84] Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Hrsg. *Tabakatlas Deutschland 2015*. 1. Auflage. Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers, 2015.
- [85] C. Di Gravio u. a. „The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP).“ In: *Reprod Sci.* 26 (7 2018), S. 918–927. DOI: 10.1177/1933719118799202.

- [86] G. Di Rocco u. a. „Stem cells under the influence of alcohol: effects of ethanol consumption on stem/progenitor cells.“ In: *Cell Mol Life Sci.* 76 (2 2019), S. 231–244. DOI: doi:10.1007/s00018-018-2931-8.
- [87] K. G. Dimasuay u. a. „Placental Responses to Changes in the Maternal Environment Determine Fetal Growth.“ In: *Front Physiol.* 7 (2016), S. 12. DOI: 10.3389/fphys.2016.00012.
- [88] G. Dörner. „Perinatal hormone levels and brain organization.“ In: *Anatomical Neuroendocrinology*. Hrsg. von W. E. Stumpf und L. D. Grant. Basel: Karger, 1976.
- [89] G. Dörner u. a. „Genetic and epigenetic effects on sexual brain organization mediated by sex hormones.“ In: *Neuroendocrin Lett.* 22 (6 2001), S. 403–409.
- [90] J. W. Dudenhausen. *Praktische Geburtshilfe*. 21. erweiterte Auflage. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2011.
- [91] P. Ekblom u. a. „Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria.“ In: *Diabetes Care* 24 (10 2001), S. 1739–1744. DOI: 10.2337/diacare.24.10.1739.
- [92] G. D. Eslick u. a. „Foetal intrauterine growth restrictions with Helicobacter pylori infection.“ In: *Aliment Pharmacol Ther.* 16 (9 2002), S. 1677–1682. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01333.x.
- [93] I. Evers, H. de Valk und G. Visser. „Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands“. In: *BMJ.* 328.7445 (2004), S. 915. DOI: 10.1136/bmj.38043.583160.EE.
- [94] J. J. Filliben und A. Heckert. *NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods*. URL: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/qqplot.htm> (besucht am 03.03.2018).
- [95] J. J. Filliben und A. Heckert. *NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods*. URL: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda35e.htm> (besucht am 09.03.2018).
- [96] P. Fogarty und B. Fogarty. „Time to reinvent the wheel.“ In: *BJOG.* 101 (8 1994), S. 737. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13201.x.

- [97] C. Ford. *Understanding the Q-Q-Plots*. 26. Aug. 2015. URL: <https://data.library.virginia.edu/understanding-q-q-plots/> (besucht am 09.03.2018).
- [98] M. Frazier (National Institute of Environmental Health Sciences). *Study finds wide range in pregnancy length*. URL: <https://factor.niehs.nih.gov/2013/9/science-pregnancy/> (besucht am 09.02.2018).
- [99] T. Frusca u. a. „Fetal size and growth velocity in chronic hypertension.“ In: *Pregnancy Hypertens.* 10 (2017), S. 101–106. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.06.007.
- [100] F. Gaccioli u. a. „Placental transport in response to altered maternal nutrition.“ In: *Dev Orig Health Dis.* 4 (2 2015), S. 101–115. DOI: 10.1017/S2040174412000529.
- [101] J. Gadosi. „Normal fetal growth“. In: *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology*. Hrsg. von K. D. Edmonds. Seventh Edition. UK: John Wiley and Sons, Ltd., 2012, S. 28–34.
- [102] H. L. Galan, S. Pandipati und R. A. Filly. „Ultrasound Evaluation of Fetal Biometry and Normal and Abnormal Fetal Growth“. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Hrsg. von P. W. Callen. 5th Edition. Philadelphia, PA: Saunders ELSEVIER, 2008, S. 225–265.
- [103] A. Ganguly und S. U. Devaskar. „High-fat diet affects pregestational adiposity and glucose tolerance perturbing gestational placental macronutrient transporters culminating in an obese offspring in wild-type and glucose transporter isoform 3 heterozygous null mice.“ In: *J Nutr Biochem.* 62 (2018), S. 192–201. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.001.
- [104] R. T. Geirsson und R. M. Busby-Earle. „Certain dates may not provide a reliable estimate of gestational age.“ In: *BJOG.* 98 (1 1991), S. 108–109. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb10323.x.
- [105] E. Gilbert-Barnes und D. Debich-Spicer. *Embryo & Fetal Pathology. Color Atlas with Ultrasound Correlation*. New York, NY: Cambridge University Press, 2004.

- [106] K. Goerke. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. URL: <https://www.pschyrembel.de/Trimenon/KONOC> (besucht am 05.03.2018).
- [107] K. Goerke. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 6. Apr. 2017. URL: <https://www.pschyrembel.de/Schwangerschaftsalter/A06A1/> (besucht am 05.03.2018).
- [108] K. Goerke. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 27. Okt. 2017. URL: <https://www.pschyrembel.de/Schwangerschaft/K0KKH/doc/> (besucht am 05.03.2018).
- [109] K. Goerke. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 6. Apr. 2018. URL: <http://https://www.pschyrembel.de/schwangerschaftsdauer/K0KKL/doc/> (besucht am 05.03.2018).
- [110] K. Goerke, Steller J. und Valet A., Hrsg. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 10. Aufl. München: Elsevier GmbH, Deutschland, 2018.
- [111] A. Goisis u. a. „Advanced Maternal Age and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery: a Within-Family Analysis Using Finnish Population Registers.“ In: *Am J Epidemiol*. 186 (11 2017), S. 1219–1226. DOI: 10.1093/aje/kwx177.
- [112] S. R. Goldstein. „Embryonic ultrasonographic measurements: crown-rump length revisited. Review.“ In: *Am J Obstet Gynecol*. 165 (3 1991), S. 497–501. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90274-U.
- [113] K. Grumbach u. a. „Twin and singleton growth patterns compared using US.“ In: *Radiology*. 158 (1 1986), S. 237–241. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510021.
- [114] S. Grzybowski, R. Nout und M. Kirkham. „Maternity care calendar wheel. Improved obstetric wheel developed in British Columbia.“ In: *BJOG*. 45 (1999), S. 661–666.
- [115] A. Hackshaw, C. Rodeck und S. Boniface. „Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls.“ In: *Hum Reprod Update*. 17 (5 2011), S. 589–604. DOI: 0.1093/humupd/dmr022.

- [116] F. P. Hadlock u. a. „Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters.“ In: *Radiology*. 152 (2 1984), S. 497–501. DOI: 10.1148/radiology.152.2.6739822.
- [117] F. P. Hadlock u. a. „Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US.“ In: *Radiology* 182 (2 1992), S. 501–505. DOI: 10.1148/radiology.182.2.1732970.
- [118] E. Hafner u. a. „Uterine artery Doppler perfusion in the first and second pregnancies.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 16 (7 2000), S. 625–629. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00290.x.
- [119] M. H. Hall und R. H. Carr-Hill. „The significance of uncertain gestation for obstetric outcome.“ In: *BJOG*. 92 (5 1985), S. 452–460. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01348.x.
- [120] M. H. Hall u. a. „The extent and antecedents of uncertain gestation.“ In: *BJOG*. 92 (5 1985), S. 445–451. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01347.x.
- [121] M. Hansmann. „Nachweis und Ausschluß fetaler Entwicklungsstörungen mittels Ultraschallscreening und gezielter Untersuchung - ein Mehrstufenkonzept.“ In: *Ultraschall in Med*. 2 (4 1981), S. 206–220.
- [122] K. Haram und K. Glelland. „Vekstretardasjon hos fosteret“. In: *Tidsskri Nor Legeforen* 127.20 (2007), S. 2665–2669. Original auf Norwegisch.
- [123] E. W. Harville u. a. „Vaginal bleeding in very early pregnancy.“ In: *Human Reprod*. 18 (9 2003), S. 1945–1947. DOI: 10.1093/humrep/deg379.
- [124] N. Hendrix und V. Berghella. „Non-placental causes of intrauterine growth restriction.“ In: *Semin Perinatol*. 32 (3 2008), S. 161–165. DOI: 10.1053/j.semperi.2008.02.004.
- [125] S. Himmelheber u. a. *Universitätsmuseum Heidelberg: Begleitheft zur Ausstellung, Heidelberg; heiBOOKS, 2016 (2006) (Universitätsmuseum Heidelberg, Kataloge, Band 2)*. URL: <http://books.ub.uni-heidelberg.de/heibooks/catalog/book/62> (besucht am 14.02.2018).

- [126] S. N. Hinkle, P. S. Albert und P. Mendola. „The association between parity and birthweight in a longitudinal consecutive pregnancy cohort.“ In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 28 (2 2013), S. 106–115. DOI: 10.1111/ppe.12099.
- [127] C. S. Hoffman u. a. „Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester.“ In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 22 (6 2008), S. 587–596.
- [128] H. J. Hoffman u. a. „Analysis of birth weight, gestational age, and fetal viability, U. S. births, 1968.“ In: *Obstet Gynecol Surv.* 29 (9 1974), S. 651–681.
- [129] C. P. Howson, M. V. Kinney und J. Lawn. „Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters.“ In: *Reprod Health.* 10.Suppl. 1 (1 2013). DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
- [130] C. Hörmansdörfer u. a. „Comparison of Prenatal Risk Calculation (PRC) with PIA Fetal Database software in first-trimester screening for fetal aneuploidy.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 33 (2 2009), S. 147–151. DOI: 10.1002/uog.6250.
- [131] X. Y. Huang u. a. „Differences in intrauterine growth levels between full-term neonates born to primiparous or multiparous women.“ In: *Chin J Contemp Pediatr.* 20 (3 2018), S. 184–188. Original auf Chinesisch.
- [132] H. R. Hull u. a. „Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 198 (4 2008), 416.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.796.
- [133] Institut für Geschichte und Ethik der Medizin der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg (Redaktion: Unternehmenskommunikation des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät Heidelberg). *Die Medizinhistoriographie in Heidelberg*. URL: <http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/Instituts-geschichte.111082.0.html> (besucht am 14.02.2018).
- [134] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Abschlussbericht: Screening auf Gestationsdiabetes. Version 1.1*. URL: https://www.iqwig.de/download/S07-01_Abschlussbericht_Screening_auf_Gestationsdiabetes.pdf (besucht am 27.03.2019).

- [135] Intergrowth-21st Ultrasound Coordinating Unit. *Correct measurement of fetal crown rump length and standardization of ultrasonographers*. 2010. URL: https://www.medscinet.net/Intergrowth/patientinfodocs/CRLstandardisation_Website.pdf (besucht am 19.09.2018).
- [136] International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. *The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century, or INTERGROWTH-21s- About us*. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/about/> (besucht am 23.01.2018).
- [137] International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. *Pregnancy Dating*. URL: <https://intergrowth21.tghn.org/pregnancy-dating/#c1> (besucht am 19.09.2018).
- [138] Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. „IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation.“ In: *N Engl J*. 349 (23 2003), S. 2211–2222. DOI: 10.1056/NEJMoa010107.
- [139] C. Ioannou u. a. „Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size.“ In: *BJOG*. 119 (12 2012), S. 1425–1439. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03451.x.
- [140] C. Ioannou u. a. for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. „Standardisation of crown-rump length measurement“. In: *BJOG*. 120.Suppl. 2 (2013), S. 38–41. DOI: 10.1111/1471-0528.12056.
- [141] R. Ion und A. L. Bernal. „Smoking and Preterm Birth.“ In: *Reprod Sci*. 22 (8 2015), S. 918–926. DOI: 10.1177/1933719114556486.
- [142] I. Ishiwata u. a. „Effects of embryotrophic factors on the embryogenesis and organogenesis of mouse embryos in vitro.“ In: *Hum Cell*. 13.4 (2000), S. 185–195.
- [143] W. H. James. „Cycle day of insemination, sex ratio of offspring and duration of gestation.“ In: *Ann Hum Biol*. 21 (3 1994), S. 263–266.
- [144] P. Jeanty u. a. „The Binocular Distance: A New Way to Estimate Fetal Age.“ In: *J Ultrasound Med*. 3 (6 1984), S. 241–243. DOI: 10.7863/jum.1984.3.6.241.

- [145] A. M. Jukic u. a. „Length of human pregnancy and contributors to its natural variation“. In: *Human Reprod.* 28 (10 2013), S. 2845–2855. DOI: 10.1093/humrep/det297.
- [146] K. O. Kagan u. a. „Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 40 (2 2012), S. 135–139. DOI: 10.1002/uog.11095.
- [147] J. Y. Kang u. a. „Crown-rump length measured in the early first trimester as a predictor of low birth weight“. In: *Yonsei Med. J.* 54 (4 2013), S. 1049–1052. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.1049.
- [148] T. Y. Khong, E. D. Adema und J. J. Erwich. „On an anatomical basis for the increase in birth weight in second and subsequent born children.“ In: *Placenta* 24 (4 2003), S. 348–353. DOI: doi.org/10.1053/plac.2002.0922.
- [149] H. Kieler u. a. „The length of human pregnancy as calculated by ultrasonographic measurement of the fetal biparietal diameter.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 6 (5 1995), S. 353–357. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.06050353.x.
- [150] B. Knight u. a. „Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth“. In: *Early Hum Dev.* 81 (10 2005), S. 823–831. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.06.003.
- [151] M. W. Knuiman u. a. „Adjustment for regression dilution in epidemiological regression analyses“. In: *Ann Epidemiol.* 8 (1 1998), S. 56–63. DOI: 10.1016/S1047-2797(97)00107-5.
- [152] J. C. Kortekaas u. a. „Recurrence rate and outcome of postterm pregnancy, a national cohort study.“ In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 193 (2015), S. 70–74. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.021.
- [153] M. P. Koster u. a. „Lack of standardization in determining gestational age for prenatal screening.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 32 (5 2008), S. 607–611. DOI: 10.1002/uog.5347.
- [154] J. Koudstaal u. a. „Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals.“ In: *Hum Reprod.* 15 (8 2000), S. 1819–1825. DOI: 10.1093/humrep/15.8.1819.

- [155] P. Kozłowski u. a. „Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM, der SGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen.“ In: *Ultraschall in Med.* 40 (2 2019), S. 176–193. DOI: 10.1055/a-0631-8898.
- [156] M. S. Kramer. „Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis.“ In: *Bull World Health Organ.* 65 (5 1987), S. 663–747.
- [157] B. Kuntz und T. Lampert. „Social Disparities in Maternal Smoking during Pregnancy: Comparison of Two Birth Cohorts (1996-2002 and 2003-2012) Based on Data from the German KiGGS Study.“ In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 76 (3 2016), S. 239–247. DOI: 10.1055/s-0042-100207.
- [158] A. Kustermann u. a. „Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy.“ In: *BJOG.* 99 (1 1992), S. 38–42. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14389.x.
- [159] F. Lackman u. a. „The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 185 (5 2001), S. 946–953. DOI: 10.1067/mob.2001.111719.
- [160] R. H. Largo u. a. „Body proportionality in growth-retarded VLBW infants.“ In: *J Perinat Med.* 25 (1 1997), S. 17–25.
- [161] C. Lenstrup und N. Ulbjerg. „Monitoring af intrauterin væksthæmning“. In: *Ugeskr Læger* 165.46 (2003), S. 4397–4400. Original auf Dänisch.
- [162] R. T. Lie, A. J. Wilcox und R. Skjaerven. „Maternal and paternal influences on length of pregnancy.“ In: *Obstet Gynecol.* 107 (4 2006), S. 880–885. DOI: 10.1097/01.AOG.0000206797.52832.36.
- [163] E. L. Lim u. a. „Intrauterine growth rate in pregnancies complicated by type 1, type 2 and gestational diabetes.“ In: *Obstet Med.* 2 (1 2009), S. 21–25. DOI: 10.1258/om.2008.080057.
- [164] J. Little, A. Cardy und R. G. Munger. „Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis.“ In: *Bull World Health Organ.* 82 (3 2004), S. 213–218.

- [165] P. Loughna u. a. „Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice“. In: *Ultrasound* 17 (3 2009), S. 161–167. DOI: 10.1179/174313409X448543.
- [166] C. Loytved. „Wann kommt das Kind? Medizinhistorische Überlegungen zum richtigen Geburtstermin“. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 76.A15 (2016). DOI: 10.1055/s-0036-1571412.
- [167] C. Loytved u. a. „Was meinte Naegele mit seiner Regel?“ In: *Die Hebamme* 22 (3 2009), S. 142–148. DOI: 10.1055/s-0029-1239952.
- [168] L. O. Lubchenco u. a. „Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation.“ In: *Pediatrics* 32 (1963), S. 793–800.
- [169] C. D. Lynch und J. Zhang. „The research implications of the selection of a gestational age estimation method. Review.“ In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 21.Suppl. 2 (2007), S. 86–96. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00865.x.
- [170] K. Maršál u. a. „Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights“. In: *Acta Paediatr.* 85 (7 1996), S. 843–848. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14164.x.
- [171] E. R. Mathiesen, L. Ringholm und P. Damm. „Stillbirth in diabetic pregnancies. Review“. In: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 25 (1 2011), S. 105–111. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001.
- [172] Max-Planck Gesellschaft. *Epigenetik zwischen den Generationen. Max-Planck-Forscher zeigen, dass wir mehr als nur Gene erben.* 13. Juli 2017. URL: <https://www.mpg.de/11396064/epigenetik-vererbung> (besucht am 05.05.2018).
- [173] K. L. Mayden u. a. „Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 144 (3 1982), S. 289–297. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90581-6.
- [174] C. Mayer und K. S. Joseph. „Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41 (2 2013), S. 136–145. DOI: 10.1002/uog.11204.

- [175] S. S. McElvy u. a. „Fetal weight and progression of diabetic retinopathy.“ In: *Obstet Gynecol.* 97 (4 2001), S. 587–592. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01202-3.
- [176] M. B. McFarland, C. G. Trylovich und O. Langer. „Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers.“ In: *J Matern Fetal Med.* 7 (6 1998), S. 292–295. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6661(199811/12)7:6<292::AID-MFM7>3.0.CO;2-A.
- [177] A. C. McLennan und P. J. Schluter. „Construction of modern Australian first trimester ultrasound dating and growth charts.“ In: *J Med Imaging Radiat Oncol.* 52 (5 2008), S. 471–479. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2008.01992.x.
- [178] P. McParland und H. Johnson. „Time to reinvent the wheel.“ In: *BJOG.* 100 (11 1993), S. 1061–1062. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15154.x.
- [179] B. M. Mercer u. a. „Fetal foot length as a predictor of gestational age.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 156 (2 1987), S. 350–355. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90282-1.
- [180] E. Merz, Hrsg. *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas in zwei Bänden. Band 2: Geburtshilfe.* 2. vollständig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2002.
- [181] G. Mintz u. a. „Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach.“ In: *J Rheumatol.* 13 (4 1986), S. 732–739.
- [182] R. Mittendorf u. a. „The length of uncomplicated human gestation.“ In: *Obstet Gynecol.* 75 (6 1990), S. 929–932.
- [183] M. Müller. *Angewandte statistische Regression.* 26.10.2006. URL: https://stat.ethz.ch/education/semesters/WS_2006_07/asr/Stat.pdf (besucht am 02.09.2018).
- [184] M. Mongelli u. a. „OP02.02: Is there a correlation between birth weights and early first trimester crown-rump length (CRL) growth rates?“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 38.Suppl. 1 (2011), S. 59. DOI: 10.1002/uog.9271.

- [185] D. O. Mook-Kanamori u. a. „Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction.“ In: *JAMA*. 303 (6 2010), S. 527–534. DOI: 10.1001/jama.2010.78.
- [186] F. Mukri u. a. „Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage“. In: *BJOG*. 115 (10 2008), S. 1273–1278. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01833.x.
- [187] T. Mul, M. Mongelli und J. A. Gardosi. „A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 8 (6 1996), S. 397–402. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1997.08060397.x.
- [188] L. Myatt. „Placental adaptive responses and fetal programming.“ In: *J Physiol*. 572 (1 2006), S. 25–30. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.104968.
- [189] Myrskylä, M., Max-Planck-Institut für Demographische Forschung. *Das Alter der Mutter ist egal (Pressemitteilung)*. 1. Juni 2017. URL: https://www.demogr.mpg.de/de/news_presse/news/press/das_alter_der_mutter_ist_egal_5253.htm (besucht am 10.03.2019).
- [190] F. C. Naegele. *Erfahrungen und Abhandlungen aus dem Gebieth der Krankheiten des weiblichen Geschlechtes. Nebst Grundzügen einer Methodenlehre der Geburtshülfe*. 1. Aufl. Mannheim: Loeffler, 1812.
- [191] F. C. Naegele. *Lehrbuch der Geburtshülfe für Hebammen*. Dritte, vermehrte und verbesserte Ausgabe. Heidelberg: Mohr, 1836.
- [192] R. Napolitano u. a. „Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts“. In: *BJOG*. 121 (5 2014), S. 556–565. DOI: 10.1111/1471-0528.12478.
- [193] H. Narchi und N. Kulayat. „Heart disease in infants of diabetic mothers.“ In: *Images Paediatr Cardiol*. 2 (2 2000), S. 17–23. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001.
- [194] N. G. Neerhof. „Causes of intrauterine growth restriction. Review.“ In: *Clin Perinatol*. 22 (2 1995), S. 375–385. DOI: 10.1016/S0095-5108(18)30289-6.

- [195] Y. H. Neggers u. a. „The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 165 (1997), S. 71–75.
- [196] E. C. Nelissen u. a. „IVF culture medium affects human intrauterine growth as early as the second trimester of pregnancy.“ In: *Hum Reprod.* 28 (8 2013), S. 2067–2074. DOI: 10.1093/humrep/det131.
- [197] N. C. Ngene und J. Moodley. „Estimation of date of confinement: should paper gestational age wheels be abandoned?“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 211 (2 2014), S. 185. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.060.
- [198] M. Nicolson, J. Fleming und I. Spencer. „Hyaline membrane and neonatal radiology—Ian Donald’s first venture into imaging research.“ In: *Scott Med J.* 50 (1 2005), S. 35–37. DOI: 10.1177/003693300505000115.
- [199] S. T. Nilsen, N. Sagen, H. C. Kim u. a. „Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 148 (6 1984), S. 752–758. DOI: 10.1016/0002-9378(84)90561-1.
- [200] S. Offenbacher u. a. „Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction.“ In: *Ann Periodontol.* 6 (1 2001), S. 164–174. DOI: 10.1902/annals.2001.6.1.164.
- [201] R. H. van Oppenraaij u. a. „Determinants of number-specific recall error of last menstrual period: a retrospective cohort study.“ In: *BJOG.* 122 (6 2015), S. 835–841. DOI: 10.1111/1471-0528.12991.
- [202] P. Owen u. a. „Standards for ultrasound fetal growth velocity.“ In: *BJOG.* 103 (1 1996), S. 60–69. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09516.x.
- [203] A. M. Panaitescu u. a. „Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50 (3 2017), S. 361–366.
- [204] A. M. Panaitescu u. a. „Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50 (2 2017), S. 228–235. DOI: 10.1002/uog.17493.

- [205] S. Pandey u. a. „Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis.“ In: *Hum Reprod Update*. 18 (5 2012), S. 485–503. DOI: 10.1093/humupd/dms018.
- [206] G. I. Papaioannou u. a. „Ultrasonographic prediction of early miscarriage.“ In: *Hum Reprod*. 26 (7 2011), S. 1685–1692. DOI: 10.1093/humrep/der130.
- [207] R. R. Patel u. a. „Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122 000 pregnancies with spontaneous onset of labour.“ In: *Int J Epidemiol*. 33 (1 2004), S. 107–113.
- [208] R.G. Pennell u. a. „Prospective comparison of vaginal and abdominal sonography in normal early pregnancy.“ In: *J Ultrasound Med*. 10 (2 1991), S. 63–67.
- [209] P. P. Pereira u. a. „Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis.“ In: *Nicotine Tob Res*. 19 (5 2017), S. 497–505. DOI: 10.1093/ntr/ntw228.
- [210] P. H. Persson und B. M. Weldner. „Intra-uterine weight curves obtained by ultrasound.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand*. 65 (2 1986), S. 169–173. DOI: 10.3109/00016348609158374.
- [211] A. Plagemann u. a. „Spätfolgen der intrauterinen Prägung“. In: *Das vorgeburtliche Wachstum des Kindes. Prägung und Schicksal*. Hrsg. von J. W. Dudenhausen. München: Urban & Vogel GmbH, 2007.
- [212] E. Pözlberger u. a. „Maternal height and pre-pregnancy weight status are associated with fetal growth patterns and newborn size“. In: *J Biosoc Sci*. 49 (3 2017), S. 392–407. DOI: 10.1017/S0021932016000493.
- [213] N. Prabhu u. a. „First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth“. In: *Thorax* 65 (3 2010), S. 235–240. DOI: 10.1136/thx.2009.123232.
- [214] F. Prefumo u. a. „Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion.“ In: *Fertil Steril*. 85 (4 2006), S. 1032–1036. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.055.
- [215] Pschyrembel Redaktion. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 28. Apr. 2017. URL: <https://www.pschyrembel.de/Epigenetik/K00CC/doc/> (besucht am 09.03.2018).

- [216] Pschyrembel Redaktion. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 29. Jan. 2018. URL: <https://www.pschyrembel.de/post%20conceptionem%20/KOGGD/doc/> (besucht am 05.03.2018).
- [217] J. A. Quinn u. a. „Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data.“ In: *Vaccine* 34 (49 2016), S. 6047–6056. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045.
- [218] A. Rempen, R. Chaoui, P. Kozlowski u. a. „Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft. Empfehlungen der DEGUM-Stufe III (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin), Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe, und der ARGUS (Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik der DGGG)“. In: *Ultraschall in Med.* 22 (2001), S. 1–5.
- [219] A. Rempen u. a. „Qualitätsanforderungen an die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (DEGUM Stufe I) zwischen 4+0 und 13+6 SSW.“ In: *Ultraschall Med.* 37 (6 2016), S. 579–583. DOI: 10.1055/s-0042-115581.
- [220] R. Resnik. „Intrauterine growth restriction.“ In: *Obstet Gynecol.* 99 (3 2002), S. 490–496. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01780-x.
- [221] Robert Koch-Institut, Hrsg. *Rauchen in der Schwangerschaft. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009–2012*. 11. Apr. 2016. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/KiGGS_W1/kiggs1_fakten_rauchen_schwangerschaft.pdf?__blob=publicationFile (besucht am 07.12.2018).
- [222] H. P. Robinson. „Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy“. In: *BMJ.* 4 (5883 1973), S. 28–31. DOI: 10.1136/bmj.4.5883.28.
- [223] H. P. Robinson und J. E. Fleming. „A critical evaluation of sonar „crown-rump length“ measurements.“ In: *BJOG.* 82 (9 1975), S. 702–710. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x.

- [224] Roche Lexikonredaktion. *Roche Medizin Lexikon*. 5. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag Jena München. URL: <https://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/tragzeit> (besucht am 28.09.2018).
- [225] L. Rode u. a. „P13.04: Effect of fetal gender, maternal smoking and maternal height on crown-rump length“. In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28 (4 2006), S. 588–589. DOI: 10.1002/uog.3688.
- [226] F. J. Rosario u. a. „Increased placental nutrient transport in a novel mouse model of maternal obesity with fetal overgrowth.“ In: *Obesity* 23 (8 2015), S. 1663–1670. DOI: 10.1002/oby.21165.
- [227] M. G. Ross. „Circle of time: errors in the use of the pregnancy wheel.“ In: *J Matern Fetal Neonatal Med.* 14 (6 2003), S. 370–372. DOI: 10.1080/14767050412331312200.
- [228] J. P. Royston. „Basal body temperature, ovulation and the risk of conception, with special reference to the lifetimes of sperm and egg.“ In: *Biometrics.* 38 (2 1982), S. 397–406.
- [229] T. W. Sadler, Hrsg. *Langman's Medical Embryology*. 13. Aufl. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014, S. 105–125.
- [230] I. Sahmlan. „Naegele, Franz Carl Joseph“. In: *Enzyklopädie Medizingeschichte. Bd. 2: H-N*. Hrsg. von W. E. Gerabek u. a. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2005.
- [231] D. S. Sahota u. a. „Fetal crown-rump length and estimation of gestational age in an ethnic Chinese population.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 33 (2 2009), S. 157–169.
- [232] S. S. Salam u. a. „Study protocol of a 4- parallel arm, superiority, community based cluster randomized controlled trial comparing paper and e-platform based interventions to improve accuracy of recall of last menstrual period (LMP) dates in rural Bangladesh.“ In: *BMC Public Health.* 18 (1 2018), S. 1359.

- [233] L. J. Salomon u. a. „Is first-trimester crown-rump length associated with birthweight?“ In: *BJOG*. 118 (10 2011), S. 1223–1228. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03009.x.
- [234] L. J. Salomon u. a. „ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan“. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 41 (1 2013), S. 102–113. DOI: 10.1002/uog.12342.
- [235] S. Saltvedt u. a. „Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 24 (1 2004), S. 42–50. DOI: 10.1002/uog.1047.
- [236] L. Saraswat, A. Manheshwari und S. Bhattacharya. „Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review.“ In: *BJOG*. 117 (3 2010), S. 245–257. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02427.x.
- [237] R. Schild. „Schwangerschaftsvorsorge“. In: *Die Geburtshilfe*. Hrsg. von H. Schneider, P. Husselein und K. T. M. Schneider. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2016.
- [238] M. S. Schimmel u. a. „A review of pregnancy in women over 35 years of age.“ In: *Open Nurs J*. 3 (2009), S. 33–38. DOI: 10.2174/1874434600903010033.
- [239] M. S. Schimmel u. a. „The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome.“ In: *Arch Gynecol Obstet*. 291 (4 2015), S. 793–798. DOI: 10.1007/s00404-014-3469-0.
- [240] D. Schlembach. „Fetal growth in multiple pregnancy“. In: *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 47.2 (2007), S. 57–63. DOI: 10.1159/000100333.
- [241] E. Schlußner. „Fetale Programmierung.“ In: *Die Geburtshilfe*. Hrsg. von H. Schneider, P. Husselein und K. T. M. Schneider. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2016, S. 367–378.
- [242] D. Schöller. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 10. Nov. 2017. URL: <https://www.pschyrembel.de/konzeption/K06S1/doc/> (besucht am 05.03.2018).

- [243] D. Schölller. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (Online)*. 29. Jan. 2018. URL: <https://www.pschyrembel.de/post%20menstruationem/K0HB3/doc/> (besucht am 05.03.2018).
- [244] H. Schneider, K. T. M. Schneider und S. M. Lobmaier. „Fetale Wachstumsregression (FGR)“. In: *Die Geburtshilfe*. Hrsg. von H. Schneider, P. Husselein und K. T. M. Schneider. 5. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2016, S. 341–365.
- [245] H. Schneider u. a. „Präimplantation, Implantation und Plazentation“. In: *Die Geburtshilfe*. Hrsg. von H. Schneider, P. Husselein und K. T. M. Schneider. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizinverlag, 2016, S. 3–20.
- [246] R. Schnell. *Graphisch gestützte Datenanalyse*. München: Verlag Oldenbourg, 1994, S. 217–238.
- [247] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder und E. Strauch. *embryology.ch Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin. Modul 10 - Fetale Membranen und Plazenta*. Hrsg. von M. Adé-Damilano. Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern. URL: <http://www.embryology.ch/allemand/fplacenta/fecond01.html> (besucht am 26.09.2018).
- [248] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder und E. Strauch. *embryology.ch Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin. Modul 4 - Befruchtung*. Hrsg. von M. Adé-Damilano. Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern. URL: <http://www.embryology.ch/allemand/dbefruchtung/planmodbefru.html> (besucht am 26.09.2018).
- [249] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder und E. Strauch. *embryology.ch Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin. Modul 8.4 - Kontrolle der Embryonalentwicklung*. Hrsg. von M. Adé-Damilano. Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern. 16. Jan. 2016. URL: <http://embryology.ch/allemand/iperiodembry/controle01.html#embryonaire> (besucht am 18.04.2018).
- [250] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder und E. Strauch. *embryology.ch Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin. Modul 8.9 - Zusammenfassung*. Hrsg. von M. Adé-Damilano. Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern. 16. Jan.

2016. URL: <http://www.embryology.ch/allemand/iperiodembry/resumeperiod01.html> (besucht am 22.04.2018).
- [251] F. Schöni-Affolter, C. Dubuis-Grieder und E. Strauch. *embryology.ch Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin. Modul 9 „Fetalperiode“*. Hrsg. von M. Adé-Damilano. Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern. URL: <http://www.embryology.ch/allemand/jfetalperiod/entwicklung01.html> (besucht am 21.11.2017).
- [252] T. O. Scholl u. a. „Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study.“ In: *Am J Clin Nutr.* 55 (5 1992), S. 985–988. DOI: 10.1093/ajcn/55.5.985.
- [253] N. J. Secher u. a. „Birthweight- for -gestational age charts based on early ultrasound estimation of gestational age.“ In: *BJOG.* 93 (2 1986), S. 128–134. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07877.x.
- [254] J. S. Sheffield u. a. „Effect of Influenza Vaccination in the First Trimester of Pregnancy.“ In: *Obstet Gynecol.* 120 (3 2012), S. 532–537. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318263a278.
- [255] C. E. Shulman und E. K. Dorman. „Importance and prevention of malaria in pregnancy. Review.“ In: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 97 (1 2003), S. 30–35. DOI: 10.1016/s0035-9203(03)90012-5.
- [256] W. J. Simpson. „A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 73 (4 1957), S. 807–815.
- [257] P. Sladkevicius u. a. „Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 26 (5 2005), S. 504–511. DOI: 10.1002/uog.1993.
- [258] G. C. Smith u. a. „First-trimester growth and the risk of low birth weight.“ In: *N Engl J Med.* 339 (25 1998), S. 1817–1822. DOI: 10.1056/NEJM199812173392504.
- [259] E. M. Smout, P. T. Seed und A. H. Shennan. „The use and accuracy of manual and electronic gestational age calculators.“ In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 52 (5 2012), S. 440–444. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2012.01439.x.

- [260] Y. P. Song u. a. „Differential effects of high-fat diets before pregnancy and/or during pregnancy on fetal growth development.“ In: *Life Sci.* 212 (2018), S. 241–250. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.008.
- [261] D. Spiliopoulos und D. L. Economides. „Early fetal growth in progesterone-treated IVF pregnancies.“ In: *Arch Gynecol Obstet.* 294 (1 2016), S. 63–69. DOI: 10.1007/s00404-015-3951-3.
- [262] T. Sørnes und T. Bakke. „Uterine size, parity and umbilical cord length.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 68 (5 1989), S. 439–441. DOI: 10.3109/00016348909021017.
- [263] W. Stahel. *Lineare Regression*. Mai 2008/September 2013. URL: <http://stat.ethz.ch/~stahel/courses/regression/reg1-script.pdf> (besucht am 23.05.2019).
- [264] R. Starikov, D. Dudley und U. M. Reddy. „Stillbirth in the pregnancy complicated by diabetes. Review.“ In: *Curr Diab Rep.* 15 (3 2015), S. 11. DOI: 10.1007/s11892-015-0580-y.
- [265] M. A. Stephens. „EDF Statistics for goodness of fit and some comparison.“ In: *J Am Stat Assoc.* 69 (347 1974), S. 730–737. DOI: 10.2307/2286009.
- [266] L. C. Sullivan u. a. „The ontogeny of pulmonary surfactant secretion in the embryonic green sea turtle (*Chelonia mydas*).“ In: *Physiol Biochem Zool.* 74 (4 2001), S. 493–501.
- [267] T. C. Tan, A. M. Chang und M. S. Rogers. „Birth-weight of Newborns to Chinese Women Subsequent to a Previous Abortion.“ In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 30 (3 1990), S. 217–221. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1990.tb03217.x.
- [268] E. M. Tansey und D. A. Christie, Hrsg. *Looking at the unborn: Historical aspects of obstetric ultrasound*. 2000. URL: <http://www.histmodbiomed.org/sites/default/files/44827.pdf> (besucht am 10.08.2019). Transcript of a witness seminar held at the Wellcome Institute for the History of Medicine, London on 10 March 1998.

- [269] S. Timmermans u. a. „The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study.“ In: *Br J Nutr.* 108 (8 2012), S. 1399–1409. DOI: 10.1017/S000711451100691X.
- [270] B. Tschisuaka. „Boerhaave, Hermann“. In: *Enzyklopädie Medizingeschichte. Bd. 1: A-G.* Hrsg. von W. E. Gerabek u. a. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2005.
- [271] B. Uhl. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact.* 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York, Dehli, Rio: Thieme Verlagsgruppe, 2018.
- [272] E. M. van Uitert und R. P. Steegers-Theunissen. „Influence of maternal folate status on human fetal growth parameters.“ In: *Mol Nutr Food Res.* 57 (4 2013), S. 585–95. DOI: 10.1002/mnfr.201200084.
- [273] B. O. Verburg u. a. „New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study.“ In: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31 (4 2008), S. 388–996. DOI: 10.1002/uog.5225.
- [274] M. Voigt, K. T. M. Schneider und K. Jährig. „Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 2: Mehr- dimensionale Zusammenhänge zwischen Alter, Körpergewicht und Körperhöhe der Mutter und dem Geburtsgewicht.“ In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 57 (1997), S. 246–255.
- [275] M. Voigt u. a. „Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland.“ In: *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 66 (10 2006), S. 956–970. DOI: 0.1055/s-2006-924458.
- [276] M. Voigt u. a. „Zum Einfluss von vorausgegangenen Schwangerschaftsabbrüchen, Aborten und Totgeburten auf die Rate Neugeborener mit niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeborener sowie auf die somatische Klassifikation der Neugeborenen“. In: *Z Geburtshilfe Neonatol.* 212 (1 2008), S. 5–12.
- [277] N. Voldner u. a. „Determinants of birth weight in boys and girls.“ In: *Hum Ontogenet.* 3 (1 2009), S. 7–12. DOI: 10.1002/huon.200900001.

- [278] D. K. Waller u. a. „Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period.“ In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 14 (3 2000), S. 263–267. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2000.00275.x.
- [279] G. Wegienka und D. D. Baird. „A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates.“ In: *J Womens Health (Larchmt).* 14 (3 2005), S. 248–252. DOI: 10.1089/jwh.2005.14.248.
- [280] C. R. Weinberg und A. J. Wilcox. „A model for estimating the potency and survival of human gametes in vivo.“ In: *Biometrics* 51 (2 1995), S. 405–412.
- [281] J. L. Weiss u. a. „Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 190 (3 2004), S. 745–750. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.
- [282] S. C. Westerway, A. Davison und S. Cowell. „Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium.“ In: *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40 (3 2000), S. 297–302. DOI: 10.1111/j.1479-828x.2000.tb03338.x.
- [283] H. White. „A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity.“ In: *Econometrica* 48.4 (1980), S. 817–838. DOI: 10.2307/1912934.
- [284] U. Wieland und S. Hildebrandt. „Fehler bei der sonographischen Bestimmung des Schwangerschaftsalters.“ In: *Frauenarzt* 57 (9 2016), S. 844–851.
- [285] M. A. Wilcox, A. M. Chang und I. R. Johnson. „The effects of parity on birthweight using successive pregnancies.“ In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 75 (5 1996), S. 459–463. DOI: 10.3109/00016349609033354.
- [286] L. Wilkins-Haug, B. Quade und C. C. Morton. „Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction.“ In: *Prenat Diagn.* 26 (5 2006), S. 428–432. DOI: 10.1002/pd.1430.
- [287] J. Willocks u. a. „Foetal Cephalometry by Ultrasound“. In: *BJOG.* 71 (1 1964), S. 11–20. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1964.tb04236.x.
- [288] A. K Wills u. a. „Maternal and paternal height and BMI and patterns of fetal growth: The Pune Maternal Nutrition Study“. In: *Early Hum Dev.* 86 (9 2010), S. 535–554. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.002.

- [289] F. R. Witter und B. Luke. „The effect of maternal height on birth weight and birth length“. In: *Early Hum Dev.* 25 (3 1991), S. 181–186. DOI: 10.1016/0378-3782(91)90114-I.
- [290] J.F. Woessner und T.H. Brewer. „Formation and breakdown of collagen and elastin in the human uterus during pregnancy and post-partum involution.“ In: *Biochem J.* 89 (1 1963), S. 75–82. DOI: 10.1042/bj0890075.
- [291] J. Woo. *A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology, part 1*. URL: <http://www.ob-ultrasound.net/history3.html> (besucht am 10.01.2018).
- [292] J. Woo. *A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology, part 2*. URL: <http://www.ob-ultrasound.net/history2.html> (besucht am 20.01.2018).
- [293] J. Woo. *A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology, part 3*. URL: <http://www.ob-ultrasound.net/history3.html> (besucht am 10.01.2018).
- [294] J. Woo. *Ian Donald*. URL: <http://www.ob-ultrasound.net/iandonaldbio.html> (besucht am 20.01.2018).
- [295] J. M. Wooldridge. *Understanding Regression Assumptions*. Sixth Edition. Boston MA, USA: Cengage Learning, 2016.
- [296] World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Revision (ICD-11)*. 2018. URL: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1786398813> (besucht am 09.11.2018).
- [297] World Health Organization. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, Eleventh Revision (ICD-11)*. 2018. URL: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f784073668> (besucht am 09.11.2018).
- [298] World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser 894. 2000.

- [299] World Health Organization. „WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths“. In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 56 (3 1977), S. 247–253.
- [300] World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. „Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis.“ In: *Am J Obstet Gynecol.* 138 (4 1980), S. 383–390. DOI: 10.1016/0002-9378(80)90133-7.
- [301] J. Yang und D. A. Savitz. „The effect of vaginal bleeding during pregnancy on preterm and small-for-gestational-age births: US National Maternal and Infant Health Survey, 1988.“ In: *Paediatr Perinat Epidemiol.* 15 (1 2001), S. 34–39. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.00318.x.
- [302] S. Yarkoni u. a. „Clavicular measurement: a new biometric parameter for fetal evaluation.“ In: *J Ultrasound Med.* 4 (9 1985), S. 467–470. DOI: 10.7863/jum.1985.4.9.467.
- [303] S. W. Yi, Y. J. Han und H. Ohrr. „Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women.“ In: *Eur J Clin Nutr.* 67 (4 2013), S. 337–342. DOI: 10.1038/ejcn.2013.12.
- [304] H. Zandstra, A. P. Van Montfoort und J. C. Dumoulin. „Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF?“ In: *Hum Reprod.* 30 (3 2015), S. 530–542. DOI: 10.1093/humrep/deu346.

Abbildungsverzeichnis

1.2	SSL-Messung korrekt	12
1.3	SSL-Messung inkorrekt	13
2.1	Flowchart Studienkollektiv	23
3.1	Weibliche Neugeborene: Geburtsgewicht gegen GA	38
3.2	Männliche Neugeborene: Geburtsgewicht gegen GA	39
3.3	Korrelation - Geburtsgewicht gegen GA	40
3.4	Geburtsgewichts-z-Score gegen GA	41
3.6	Korrelation - Geburtsgewichts-z-Score gegen Δ GA	44
3.7	Übersicht multiples lineares Regressionsmodell für Δ GA	51
3.8	Studentisierte Residuen Δ GA	52
3.9	Partielle Residuen Δ GA - mat. Alter	53
3.10	Normalplot Residuen Δ GA	54
A.1	Partielle Residuen Δ GA - mat. BMI	79
A.2	Partielle Residuen Δ GA - mat. Körperlänge	80
A.3	Übersicht multiples lineares Regressionsmodell z-Score - M1 groß	81
A.4	Stud. Residuen z-Score M1	82
A.5	Part. Residuen z-Score M1 - mat. BMI	83
A.6	Part. Residuen z-Score M1 - mat. Körperlänge	84
A.7	Part. Residuen z-Score M1 - mat. Alter	85
A.8	Part. Residuen z-Score M1 - Δ GA	86
A.9	Normalplot Residuen z-Score M1	87
A.10	Übersicht multiples lineares Regressionsmodell z-Score - M2 klein	88
A.11	Stud. Residuen z-Score M2	89

A.12 Part. Residuen z-Score M2 - BMI	90
A.13 Part. Residuen z-Score M2 - Länge	91
A.14 Part. Residuen z-Score M2 - Alter	92
A.15 Normalplot Residuen z-Score M2	93

Tabellenverzeichnis

1.1	Studienübersicht: SSL-Diskrepanzen – Schwangerschaftsoutcome	19
3.1	Multiples lineares Regressionsmodell 1 (groß): Geburtsgewichts-z-Score als Zielgröße	46
3.2	Multiples lineares Regressionsmodell 2 (klein): Geburtsgewichts-z-Score als Zielgröße	47
3.3	Multiples lineares Regressionsmodell: Δ GA als Zielgröße	49
4.1	Fehlerquellen bei Anwendung der Naegele-Regel	68
4.2	Studienauswahl: SSL-Referenzkurven zur GA-Bestimmung	70

Danksagungen

Zuallererst bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. J. Weichert, Leiter des Universitären Pränatalzentrums Lübeck, für die Betreuung der Dissertation und die hilfreichen Anmerkungen bei deren Anfertigung sowie für die Bereitstellung der verwendeten Daten und Ultraschallbilder.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Christian Mink für die Hilfestellung bei der statistischen Aufarbeitung des Datenmaterials, seine kritischen Nachfragen und aufmunternden Worte bedanken.

Judith Schäfer

Lübeck 19. 12. 2019

Erklärung

Ich versichere an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

(Judith Schäfer, Lübeck 19. 12. 2019)