



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**MACHBARKEIT VON STUDIEN ZUR SCHÄDIGENDEN WIRKUNG
DIAGNOSTISCHEM ULTRASCHALL IN DER SCHWANGERSCHAFT
AUF DIE GESUNDHEIT DER NACHKOMMEN**

BMU - 2003-625



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2003-625

**Machbarkeit von Studien zur schädigenden Wirkung von
diagnostischem Ultraschall in der Schwangerschaft auf
die Gesundheit der Nachkommen**

Maria Blettner

Albrecht Jahn

Ingo Langner

Uta Bischof

Henning Hormann

IMPRESSUM

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

Der Bericht wurde durch die Universität Bielefeld erstellt.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung der Auftragnehmer wieder und muss nicht mit der des BMU übereinstimmen.

Herausgeber:

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Arbeitsgruppe RS I 1
Postfach 12 06 29
53048 Bonn

ISSN 1612-6386
Erscheinungsjahr: 2003

Zusammenfassung

Abschlussbericht einer Machbarkeitsstudie zu Studienkonzepten für die Untersuchung von unerwünschten Effekten des pränatalen Ultraschalls

Diese Studie behandelt die nicht geklärte Frage nach möglichen biophysikalischen nachteiligen Effekten durch diagnostischen Ultraschall während der Schwangerschaft. Trotz der Beobachtung, dass Ultraschall durchaus in der Lage ist, Gewebsschäden zu verursachen (Dalecki 1999, Barnett 1997), gibt es kaum Studien zur Sicherheit der Ultraschallanwendung. In den letzten Jahrzehnten nahm die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen pro Schwangerschaft ständig zu, wurden die einzelnen Untersuchungen verlängert und intensiviert und haben höhere Ausgangsleistungen der verwendeten Ultraschallgeräte und erweiterte Vorschriften zu einer erhöhten Ultraschallexposition des Fötus geführt (Henderson 1995, Barnett 1998). Daher hat das Bundesamt für Strahlenschutz diese Studie in Auftrag gegeben, mit dem Ziel, Empfehlungen für Studiendesigns zu erhalten, die geeignet sind, das gesundheitsschädliche Potential von pränatalem Ultraschall zu untersuchen.

Vorgehensweise:

Am Beginn dieser Konzeptstudie stand die Durchführung eines eingehenden Literaturreviews zu Sicherheitsaspekten des Ultraschalls. Im März 2001 veranstalteten wir ein interdisziplinäres Expertenmeeting, um aktuelle Informationen zur quantitativen Messung und Dokumentation individueller Ultraschallexpositionen sowie zu möglichen Ziel-/Outcome-Variablen zusammen zu tragen. Als Ergebnis des Literaturreviews und des Expertenmeetings wurden drei zentrale Fragestellungen formuliert:

1. Hat eine Ultraschallexposition im ersten Trimenon einen gesundheitsschädigenden Effekt auf die embryonale Entwicklung?
2. Führt eine pränatale Ultraschallexposition im Rahmen von dopplersonographischen Untersuchungen zu unerwünschten Effekten bei den Geburtsergebnissen?
3. Hat eine pränatale Ultraschallexposition Auswirkungen auf die Langzeitentwicklung von Kindern?

Empfehlungen:

Wir schlagen drei Studiendesigns zur Beantwortung der oben gestellten Fragen vor, wobei die Nutzung vorhandener Datenquellen, ökonomische Aspekte sowie die Praktikabilität der Methoden berücksichtigt wurden:

Design A: Bei dem hier vorgeschlagenen Studiendesign handelt es sich um eine Auswertung historischer Daten aus den Jahren 1989-1992 von 1952 während der Schwangerschaft dopplersonographierten Kindern, die zu einer Zeit mit Dopplersonographie untersucht wurden, als diese Methode noch nicht routinemäßig in der Schwangerenvorsorge angewandt wurde und keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zog. Diese Kinder sollen mit nicht dopplersonographierten Gleichaltrigen hinsichtlich ihrer neurologischen Entwicklung verglichen werden. In einem Follow up sollen die jetzt 9-12 jährigen Kinder untersucht werden (siehe Kapitel 4.1, Teil IV).

Design B: Durch die kürzlich eingeführte Erfassung von Doppleruntersuchungen in die Perinatalerhebungen wird es ermöglicht, einen Zusammenhang zwischen Ultraschallexposition und unmittelbaren Geburtsergebnissen auf der Basis dieser Registerdaten zu untersuchen. Diese Auswertung könnte zu einem kontinuierlichen Monitoring der Ultraschallexposition und Geburtsergebnisse durch Perinatalregister ausgebaut werden (siehe Kapitel 4.2, Teil IV).

Design C: Diese Studie umfasst den Aufbau einer prospektiven Schwangerenkohorte, die zeitnahe Erfassung des Schwangerschaftsverlaufs (einschließlich Aborte), der Ultraschallexpositionen und der Geburtsergebnisse sowie ein Follow up der Nachkommen zur Erfassung von Entwicklungsstörungen bis in das Schulalter. Der Schwerpunkt wird dabei auf der detaillierten und genauen Beschreibung der Ultraschallexposition und der Outcome-Variablen liegen. Dies wird eine Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehung ermöglichen, die auf dem heutigen Stand der Ultraschallgeräte und der Untersuchungsroutine basiert (siehe Kapitel 4.3, Teil IV).

Schlussfolgerungen:

In der heutigen Situation, in der die Ultraschallexposition schwangerer Frauen zunimmt, die technische Entwicklung der Ultraschallgeräte fortschreitet und Sicherheitsaspekte eher vernachlässigt werden, verdient die Frage nach der Sicherheit der Nachkommen bei Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft verstärkte Aufmerksamkeit.

Da aus ethischen und praktischen Gründen randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Themenkomplex heute nicht durchführbar sind, schlagen wir hier drei Designs von Beobachtungsstudien vor. Diese drei oben erläuterten Studiendesigns weisen verschiedene, sich aber ergänzende, Eigenschaften auf. Eine Kombination dieser drei Studien erlaubt es, die gesamte Bandbreite der Kurz- und Langzeiteffekte des pränatalen Ultraschalls zu untersuchen.

Ausblick:

Eine Beschränkung auf die Untersuchung biophysikalisch induzierter Nebenwirkungen des Ultraschalls erscheint nicht ausreichend. Andere wichtige Aspekte, wie mögliche nachteilige Effekte durch falsch positive und negative Untersuchungsergebnisse, sollten ebenfalls Berücksichtigung finden. Eine Erweiterung der Studienziele, die die Auswirkungen von Interventionseffekten, die durch Ergebnisse von Ultraschalluntersuchungen motiviert werden, einschließen, könnte in das Studiendesign C eingebunden werden.

Executive summary

Final Report of a concept study on study designs about adverse effects of prenatal ultrasound

This study addresses the issue of possible biophysical adverse effects of diagnostic ultrasound in pregnancy. Despite the observation that ultrasound is capable of damaging tissue (Dalecki 1999, Barnett 1997), there is still a lack of studies on its safety. During recent decades extended numbers of scans per pregnancy, longer and more intense examinations, higher output levels and weaker regulations for ultrasound machines have contributed to increased fetal ultrasound exposure (Henderson 1995, Barnett 1998). Therefore the Bundesamt für Strahlenschutz (German Federal Authority for Radiation Protection) commissioned this study with the aim to recommend study designs appropriate to investigate potential adverse effects of prenatal ultrasound.

Approach:

We initiated this concept study by conducting a thorough literature review focussing on ultrasound safety issues. In March 2001 an interdisciplinary expert meeting was held to collect information about quantitative measurement of individual ultrasound exposure as well as possible outcome variables (see literature review and protocol of expert meeting).

As a result of our literature review and the expert meeting, three major questions have emerged:

1. Does ultrasound exposure early in the first trimester have adverse effects on the embryological development?
2. Does exposure to prenatal Doppler ultrasound yield adverse effects on birth?
3. Does prenatal ultrasound exposure yield adverse effects for the long term development of children?

Recommendations:

We propose developing three different study designs which address the above three questions, reflect the availability of data and take into consideration financial and operational aspects.

Design A: In an observational study, the effects of prenatal Doppler ultrasound exposure on long term neurological outcome in school children age 9-12 years will be investigated. We will propose to analyse the effects on birth parameters using data of a cohort of 1952 children exposed to Doppler ultrasound in the years 1989- 92, when this method was not routinely applied. We will then propose to undertake a follow-up investigation of the long-term neurological outcome of the children now at school age. Due to the fact that Doppler was not a routine method at this time, it will be possible to assemble a control group of children, not examined with Doppler ultrasound (see Chapter 4.1).

Design B: Following the recent inclusion of variables on Doppler examinations in perinatal registers, we propose to use register data to relate ultrasound exposure to perinatal outcome variables. This analysis could lead to a continuous monitoring of ultrasound exposure and birth outcomes through perinatal registers. (see Chapter 4.2)

Design C: This study will establish a cohort of pregnant women, whose pregnancies and offspring will be monitored throughout pregnancy (including abortions) and delivery up to the children's development in school age. The focus will be on accurate assessment of ultrasound exposure as well as monitoring outcome variables. (see Chapter 4.3)

Conclusion

In the current situation where exposure to ultrasound in pregnant women is increasing, and progress in ultrasound techniques is accelerating, with little concern about safety issues, ultrasound safety merits closer attention.

As randomised control trials are impossible for operational and ethical reasons, we propose three observational studies. The three study concepts outlined above have different and complementary properties. By combining them they have the potential to cover the full range of short and long-term effects of prenatal ultrasound.

Future perspectives

Focussing on bio-physical side effects of prenatal ultrasound only, is not sufficient. Other important issues, such as possible adverse effects of false positive and negative screening results, also deserve attention. A wider perspective, including intervention effects triggered by ultrasound examinations, could be included into study design C.

INHALTSVERZEICHNIS

TEIL I: ZIELE DER MACHBARKEITSSTUDIE

1 ZIELE DES PROJEKTANTRAGES	7
PHASE I: INFORMATIONEN ZUM STATUS QUO.....	7
PHASE II: KONZEPTION DER STUDIENDESIGNS	8
PHASE III: EINSCHÄTZEN DER MACHBARKEIT	8
ERGÄNZENDE AUSWERTUNG.....	8

TEIL II: REVIEW

1 EINLEITUNG.....	11
2 FRAGESTELLUNG UND AUSWAHLKRITERIEN.....	12
3 PARAMETER, INDIZES UND PHYSIKALISCHE GRÖSSEN ZUR CHARAKTERISIERUNG VON SCHALLFELDERN UND AUSGANGSLEISTUNGEN..	15
3.1 SCHALLDRUCK.....	15
3.2 FREQUENZ.....	15
3.3 BESCHALLUNGSZEIT	16
3.4 LEISTUNG.....	16
3.5 LAUTSTÄRKE	16
3.5 SCHALLINTENSITÄT	17
3.6 GEWEBESPEZIFISCHE KOEFFIZIENTEN.....	19
3.7 INDIZES	19
4 DIE THERMISCHEN EIGENSCHAFTEN DES ULTRASCHALLS	19
4.1 ABSCHÄTZUNG DER ERWÄRMUNG IM BIOLOGISCHEN GEWEBE	20
4.2 DIE THERMISCHEN UND MECHANISCHEN INDIZES UND DEREN BEDEUTUNG FÜR DIE SICHERHEIT BEI ULTRASCHALLUNTERSUCHUNGEN.	21
4.3 EXPERIMENTELLE STUDIEN ZUR WÄRMEENTWICKLUNG DURCH ULTRASCHALL	23
4.4 MÖGLICHE BIOEFFEKTE DURCH ERWÄRMUNG	25
4.5 HITZESTRESS DURCH ULTRASCHALL	28
5 DIE MECHANISCHEN, NICHT-THERMISCHEN EFFEKTE VON DIAGNOSTISCHEM ULTRASCHALL.....	29
5.1 KAVITATIONEN	29
5.2 SICHERHEITSKONZEPT ZU KAVITATIVEN EFFEKTEN: DER MECHANISCHE INDEX MI	33
5.3 NICHTKAVITATIVE NICHTTHERMISCHE EFFEKTE	33
5.4 EXPERIMENTELLE BIOEFFEKTSTUDIEN ZUR MECHANISCHEN WIRKUNG VON ULTRASCHALL ..	35
5.4.1 <i>Lungen- und Kapillarblutungen</i>	35
5.4.2 <i>Radikalbildung und physiologische Effekte</i>	36
5.4.3 <i>Schädigung der Erbsubstanz durch Ultraschall</i>	37
5.5 SYNERGIE VON MECHANISCHEN UND THERMISCHEN EIGENSCHAFTEN DES ULTRASCHALLS...	38
6 SCHÄDIGENDE WIRKUNG VON ULTRASCHALL BEI BESCHALLUNG IM UTERUS.....	39

7	EPIDEMIOLOGIE ZUR TERATOLOGIE DES ULTRASCHALLS	45
7.1	FALL-KONTROLLSTUDIEN UND EPIDEMIOLOGISCHE ARBEITEN BIS EINSCHLIESSLICH 1980... 46	46
7.2	EPIDEMIOLOGISCHE ARBEITEN VON 1981 BIS EINSCHLIESSLICH 1990	48
7.3	EPIDEMIOLOGISCHE ARBEITEN VON 1991 EINSCHLIESSLICH BIS JANUAR 2001	50
7.4	ABSCHLIESSENDE BEMERKUNGEN ZUR EPIDEMIOLOGIE	53
8	LITERATUR.....	55

TEIL III: PROTOKOLL DES EXPERTENTREFFENS IN HEIDELBERG, AM 23. APRIL 2001

VORWORT	68
ABKÜRZUNGEN	69
1 ABSTRACTS DER EINZELNEN VORTRÄGE.....	70
ABSTRACT 1 "SICHERHEITASPEKTE DER ULTRASCHALL-ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT AUS SICHT DER UNTERSUCHER UND IHRER FACHVERBÄNDE" E. WEISS	70
ABSTRACT 2 „RINGVERGLEICH ZUR SCHALLFELDMESSUNG NACH IEC 61157“ KLAUS BEIBNER	71
ABSTRACT 3 „ÜBERSICHT ÜBER KONVENTIONELLE UND SPEZIELLE BETRIEBSARTEN VON ULTRASCHALLDIAGNOSTIK-GERÄTEN UNTER DEM ASPEKT DES ENERGIEEINTRAGES UND DEN RANDBEDINGUNGEN ZUR LEISTUNGSMESSUNG“ KLAUS-VITOLD JENDERKA	72
ABSTRACT 4 „SIND DIE HEUTE IN DEUTSCHLAND GELTENDEN SICHERHEITSBESTIMMUNGEN UND QUALITÄTSSTANDARDS FÜR DIAGNOSTISCHE ULTRASCHALLGERÄTE AUSREICHEND?“ H.G. TRIER	72
ABSTRACT 5 „BIOLOGISCHE WIRKUNG VON ULTRASCHALL: SCHWELLENWERTE“ M. DELIUS	73
ABSTRACT 6 „DIE THERMISCHE WIRKUNG VON ULTRASCHALL“ H.-D. ROTT.....	74
ABSTRACT 7 „NICHT-THERMISCHE, NICHT-KAVITATIVE WIRKUNGEN VON ULTRASCHALL“ E. ROSENFELD	74
ABSTRACT 8 „MÖGLICHKEITEN DER EXPOSITIONSMESSUNG VON ULTRASCHALL IN DER KLINISCHEN ROUTINE“ M. SCHIEBER	75
ABSTRACT 9 „GRUNDLAGEN ZU DEN VULNERABLEN PHASEN IN DER EMBRYONAL- UND FETALENTWICKLUNG“ C. SERGL.....	76
ABSTRACT 10 „POSTNATALE DIAGNOSTIK MÖGLICHER ULTRASCHALL-EFFEKTE“ B. BEEDGEN.....	78
2 PROTOKOLL ZUM EXPERTENTREFFEN	80
3 PROGRAMM DES EXPERTENTREFFENS	97
4 ADRESSENLISTE DER TEILNEHMER.....	98
ABKÜRZUNGEN	101

TEIL IV: STUDIENDESIGNS UND MACHBARKEIT

1	EINLEITUNG.....	102
2	FORSCHUNGSGEGENSTAND.....	108
2.1	ZIELSETZUNG.....	108
2.2	FRAGESTELLUNGEN	109
2.3	STUDIENDESIGNS	111
3	ALLGEMEINE PROBLEME BEI EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIEN ZUM THEMA ULTRASCHALL.....	111
3.1	EXPOSITIONSERFASSUNG	111
3.2	PROBLEME BEI DER OUTCOME-ERFASSUNG.....	113
3.2.1	<i>Outcome: Abortrate.....</i>	<i>113</i>
3.2.2	<i>Outcome: unmittelbare Geburtparameter.....</i>	<i>113</i>
3.2.3	<i>Outcome: Gesundheitszustand von Neugeborenen und Kleinkindern.....</i>	<i>114</i>
3.2.4	<i>Outcome: langfristige neurologische Entwicklung.....</i>	<i>115</i>
3.3	BERECHNUNG DER STICHPROBENGRÖSSE: POWERBERECHNUNG.....	115
4	STUDIENDESIGNS.....	116
4.1	DESIGN EINER HISTORISCHEN KOHORTENSTUDIE ÜBER DIE AUSWIRKUNGEN VON PRÄPARTALER DOPPLERSONOGRAPHIE BEI KINDERN.....	116
4.1.1	<i>Fragestellung.....</i>	<i>116</i>
4.1.2	<i>Voraussichtliche Gesamtdauer</i>	<i>117</i>
4.1.3	<i>Zusammenfassung.....</i>	<i>117</i>
4.1.3.1	Spezielle Ziele.....	117
4.1.4	<i>Arbeitsprogramm.....</i>	<i>118</i>
4.1.4.1	Das Studienkollektiv	118
4.1.4.2	Nachverfolgung des Studienkollektivs und Datenerfassung	118
4.1.4.3	Untersuchung des unmittelbaren Geburtsergebnisses	120
4.1.4.4	Ultraschallexposition	120
4.1.5	<i>Powerberechnung.....</i>	<i>121</i>
4.1.6	<i>Datenschutz.....</i>	<i>122</i>
4.1.7	<i>Auswertung.....</i>	<i>122</i>
4.1.8	<i>Zeitlicher Ablauf.....</i>	<i>122</i>
4.1.9	<i>Finanzierungsplan und Erläuterung.....</i>	<i>125</i>
4.2	DESIGN EINER VERGLEICHENDEN QUERSCHNITTSSTUDIE ÜBER EFFEKTE VON PRÄPARTALEM ULTRASCHALL AUF DAS KINDLICHE GEBURTSERGEBNIS	127
4.2.1	<i>Thema.....</i>	<i>127</i>
4.2.2	<i>Voraussichtliche Gesamtdauer:</i>	<i>127</i>
4.2.3	<i>Zusammenfassung:</i>	<i>127</i>
4.2.3.1	Spezielle Ziele.....	128
4.2.4	<i>Arbeitsprogramm.....</i>	<i>128</i>
4.2.4.1	Studienkollektiv	128
4.2.4.2	Datenerfassung der Zielvariablen.....	128
4.2.4.3	Ultraschall-Expositionsparameter	129
4.2.5	<i>Datenschutz.....</i>	<i>129</i>
4.2.6	<i>Auswertung der Ergebnisse.....</i>	<i>130</i>
4.2.7	<i>Zeitplan und Aufgaben.....</i>	<i>130</i>
4.2.8	<i>Finanzierung und Erläuterungen.....</i>	<i>131</i>
4.3	STUDIENKONZEPT: SCHWANGERENKOHORTE	132
4.3.1	<i>Thema.....</i>	<i>132</i>
4.3.2	<i>Die voraussichtliche Gesamtdauer.....</i>	<i>132</i>
4.3.3	<i>Ziele und Zusammenfassung.....</i>	<i>132</i>
4.3.3.1	Spezielle Ziele.....	132

4.3.4	Arbeitsprogramm (Kurzfassung)	133
4.3.4.1	Bestimmung der notwendigen Stichprobengröße: Powerberechnung	133
4.3.4.2	Expositionserfassung.....	135
4.3.4.3	Erfassung von Outcomes.....	137
4.3.5	Auswertung	140
4.3.6	Zeit- und Arbeitsplan	141
4.3.7	Finanzierungsplan	145
4.4	QUALITÄTSSICHERUNG DER PROSPEKTIVEN SCHWANGERENKOHORTE: PILOTSTUDIE	147
4.4.1	Thema	147
4.4.2	Voraussichtliche Gesamtdauer	147
4.4.3	Zusammenfassung	147
4.4.3.1	Spezielle Frage.....	147
4.4.4	Durchführung der Studie	148
4.4.5	Auswertung der Pilotstudie	151
4.4.6	Zeit- und Arbeitsplan	151
4.4.7	Finanzierungsplan und Erläuterung	153
4.5	KOOPERATIONSPARTNER	154
5	ABSCHLIESSENDE BEURTEILUNG DER MACHBARKEIT VON STUDIEN ZUR MÖGLICHEN SCHÄDIGENDEN WIRKUNG VON ULTRASCHALL WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	159
5.1	RETROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE	162
5.1.1	Vorteile des Studiendesigns	162
5.1.2	Nachteile des Studiendesigns	163
5.1.3	Zusammenfassende Beurteilung	164
5.2	VERGLEICHENDE AUSWERTUNG DER PERINATALERHEBUNGEN	164
5.2.1	Vorteile des Studiendesigns	164
5.2.2	Nachteile des Studiendesigns	164
5.2.3	Zusammenfassende Beurteilung	165
5.3	PROSPEKTIVE SCHWANGERENKOHORTE	165
5.3.1	Die Vorteile	165
5.3.2	Nachteile des Studiendesign	166
5.3.3	Abschließende Bewertung	166
5.3.4	Die Machbarkeit der prospektiven Schwangerenkohorte	167
5.3.4.1	Epidemiologische Machbarkeit.....	167
5.3.4.2	Kosten und gesundheitswissenschaftliche Relevanz	168
	SYNOPSIS	170
6	LITERATUR	1722

TEILV: Deskriptive Analyse des Datensatzes für die historische Kohortenstudie über die Auswirkungen von präpartaler Dopplersonographie bei Kindern

IN ZUSAMMENARBEIT MIT PD DR. WEISS

1	EINLEITUNG.....	1788
2	MATERIAL UND METHODE.....	1788
3	ERGEBNISSE.....	1799
3.1	SCHWANGERSCHAFTSRISIKEN.....	1799
3.2	DIE ULTRASCHALLEXPOSITION.....	180
3.4	DAS UNMITTELBARE GEBURTSERGEBNIS.....	1833
3.4	DIE BILDUNG EINER KONTROLLGRUPPE	1855
4	DISKUSSION.....	1877
5	LITERATUR	1899
	ANHANG I: ELTERNFRAGEBOGEN.....	1911

TEIL I: ZIELE DER MACHBARKEITSSTUDIE

1 Ziele des Projektantrages

Ziel der Machbarkeitsstudie war es, epidemiologische Studiendesigns zur Risikoabschätzung von Untersuchungen mit leistungsstarken Ultraschall-diagnosegeräten in der Schwangerschaftsvorsorge zu entwerfen, zu vergleichen und auf ihre Machbarkeit hin zu untersuchen. Diese Studiendesigns sollten die heute relevanten Hypothesen zu unerwünschten ultraschallinduzierten Bioeffekten und medizinischen Nebenwirkungen berücksichtigen. Die Studiendesigns sollten ein adäquates methodisches Design aufweisen, den Leitlinien der *Guten Epidemiologischen Praxis* (GEP 2000) genügen und mit heute vorhandenen Ressourcen zur Datengewinnung praktikabel sein.

Die zu berücksichtigenden Faktoren bei der Bestimmung der Ultraschallexposition wurden auf der Basis möglicher physikalischer und chemischer Wirkmechanismen des Ultraschalls in biologischen Geweben und deren Intensität bei den für diagnostische Zwecke üblichen Ultraschalleistungen begründet. Es wurde Wert darauf gelegt, die Hypothesen, die Grundlage der epidemiologischen Fragestellung sind, mit einem plausiblen biologischen, medizinischen Wirkungsmodell zu untermauern.

Aufgabe dieser Studie war es zunächst, eine Übersicht zu potenziellen gesundheitlichen Risiken durch Ultraschall zu erstellen (Phase I), dann auf der Basis dieser Informationen ein oder mehrere Studiendesigns zu entwerfen (Phase II) und die Machbarkeit dieser Studien abzuschätzen (Phase III).

Phase I: Informationen zum Status quo

Zunächst wurden Informationen zur Quantifizierung der individuellen Ultraschallexposition und zu möglichen Schädigungen durch eine solche Exposition zusammengestellt. Entsprechende Informationen wurden in Form einer Literaturrecherche zusammengetragen und dann durch Expertenbefragungen mit Wissenschaftlern aus den Bereichen Biophysik, Ultraschalldiagnostik, Ultraschalltechnik, fötaler Entwicklung und Kinderheilkunde ergänzt. Ziel dieser Phase war es, ein Wirkungsmodell zu erstellen, das als Grundlage für die Konzeption des Studiendesigns genutzt werden könnte.

Phase II: Konzeption der Studiendesigns

Aufbauend auf den Informationen aus Phase I wurden zu möglichen Outcomes und zur Ultraschallexposition Arbeitshypothesen erstellt. Diese Arbeitshypothesen wurden auf einem Workshop einem Expertenteam präsentiert und zur Diskussion gestellt. Die Ergebnisse des Workshops sind in Form eines Protokolls zusammen mit den Abstracts der Präsentationen im Teil III zusammengefasst. Aufbauend auf diesen Informationen wurden dann Studiendesigns konzipiert, die zur Untersuchung der Hypothesen geeignet sind. Dabei wurden auch unterschiedliche Datenerhebungsniveaus berücksichtigt, d.h. wie detailliert die Ultraschallexposition und der Gesundheitszustand der Feten/Kinder im jeweiligen Design erfasst werden kann. Nach Festlegung der Rahmenbedingungen für die Studienpopulation und des Referenzkollektivs und der Abschätzung der notwendigen Stichprobengröße wurden die Studien hinsichtlich der Anzahl der einzubeziehenden Studienzentren bzw. Datenquellen dimensioniert.

Phase III: Einschätzen der Machbarkeit

Für die in Phase II konzipierten Studiendesigns wurde untersucht, welche besonderen Anforderungen an die Datenerhebung zu stellen sind und ob die Durchführung der Studien realisierbar ist. Es wurde auch eine Einschätzung des technischen, personellen und ökonomischen Aufwands für die Datenerhebung gegeben, gewisse Randbedingungen, z.B. durch unser Gesundheitssystem, wurden berücksichtigt und potenzielle Limitationen aufgezeigt. Aufbauend auf den Ergebnissen und den zur Verfügung stehenden Informationen wurden drei Studiendesigns entwickelt: eine retrospektive Kohortenstudie, eine Querschnittsstudie und eine prospektive Kohortenstudie. Diese Studien werden im Teil IV „Studienkonzepte und Machbarkeit“ ausführlich beschrieben und deren Machbarkeit eingeschätzt.

Ergänzende Auswertung

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie ergab sich die Möglichkeit, auf ein bestehendes historisches Kollektiv schwangerer Frauen zurückzugreifen, welches für eine retrospektive Studie zur Dopplerexposition geeignet erscheint. Der Datensatz dieses Kollektivs wurde in der Machbarkeitsstudie aufgearbeitet und die Eignung für eine retrospektive Studie beurteilt (Teil V: Datensatz).

TEIL II: REVIEW

1 Einleitung

Der Einsatz von Ultraschall in der Diagnostik ist heute ein fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft. Fast jede Frau in Deutschland erfährt im Verlauf der Schwangerschaft bis zu drei Ultraschalluntersuchungen, wenn keine besonderen Indikationen vorliegen. Bisher konnten noch keine eindeutigen negativen biologischen Wirkungen des Ultraschalls bei der Schwangerschaftsdiagnostik festgestellt werden. Dies wird auch in den Sicherheitsstatements der einzelnen Fachgesellschaften immer wieder betont.

„Diagnostischer Ultraschall wird seit vielen Jahren in der klinischen Medizin verwendet, ohne daß schädigende Wirkungen nachgewiesen werden konnten. Da jedoch die Ultraschalldiagnostik zunimmt, weil neue Verfahren eingeführt werden und die Indikationen für sonographische Untersuchungen erweitert werden, ist kontinuierliche Wachsamkeit geboten, um andauernde Sicherheit zu gewährleisten.“

EFSUMB-Statement über klinische Sicherheit der Ultraschalldiagnostik (New Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound (October 1996). EFSUMB Newsletter 10 (1997)

“Diagnostic ultrasound has been in use since the late 1950s. Given its known benefits and recognized efficacy for medical diagnosis, including use during human pregnancy, the American Institute of Ultrasound in Medicine herein addresses the clinical safety of such use:

There are no confirmed biological effects on patients or instrument operators caused by exposures from present diagnostic ultrasound instruments. Although the possibility exists that such biological effects may be identified in the future, current data indicate that the benefits to patients of the prudent use of diagnostic ultrasound outweigh the risks, if any, that may be present.”

AIUM 1997

Angesichts der zunehmenden Bedeutung von Ultraschall in der Schwangerschaftsdiagnostik und der immer rasanteren technologischen Entwicklung bei den Ultraschallgeräten sehen die Fachgesellschaften aber auch den Bedarf einer kontinuierlichen Überwachung der Gerätesicherheit, damit auch für die Zukunft die

Sicherheit bei der Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft gewährleistet ist.

Zur Zeit gibt es allerdings keine Studien, die auf Basis der heute üblichen Ultraschallexposition eine mögliche Gefährdung durch die Ultraschalldiagnostik während der Schwangerschaft untersucht haben. Die letzten epidemiologischen Studien beziehen sich auf Expositionen aus den Jahren 1985 bis 1987 (Kieler et al 1997, 1998a, 1998b). Somit besteht angesichts der technischen Entwicklung und der Zunahme der Ultraschalluntersuchungen, was die Sicherheit bei einer Ultraschalluntersuchung betrifft, eine gewisse Unsicherheit bei den Anwendern und den Leistungsempfängern.

Diese Problematik sieht auch das Bundesamt für Strahlenschutz, das den Auftrag zu einer Machbarkeitsstudie erteilt hatte; dabei war die Frage zu klären, in wieweit es möglich ist, die potentielle Gefährdung durch Ultraschall in Rahmen der heute üblichen Expositionen epidemiologisch zu untersuchen. Dieser Review ist Bestandteil dieser Studie und soll einen Überblick über den momentanen Stand der Forschung verschaffen.

2 Fragestellung und Auswahlkriterien

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie sollten in der ersten Phase Informationen zusammengetragen werden, die zum einen die Quantifizierung der individuellen Ultraschallexposition und zum anderen die möglichen Schädigungen durch eine solche Exposition und deren Diagnose betreffen. Dies sollte dann Grundlage für eine Einschätzung der Machbarkeit epidemiologischer Studien sein.

Die Bearbeitung der ersten Phase wurde durch die folgenden vier Fragen strukturiert:

1. Über welche Mechanismen (physikalisch, physikalisch-chemisch) wirkt Ultraschall auf fötales Gewebe?
2. Welche Faktoren beschreiben/definieren die Intensität dieser Wirkmechanismen und die applizierte Ultraschalldosis?
3. Welche möglichen biologischen und medizinisch relevanten Schädigungen lassen sich aus diesen Wirkmechanismen ableiten, bzw. sind bekannt?
4. Wie würden sich solche Schädigungen manifestieren, bzw. wie lassen sie sich diagnostizieren?

Entsprechende Informationen zu diesen Fragen sollten in Form einer Literaturrecherche zusammengetragen und in einer Literaturübersicht zusammengefasst werden. Für die Literaturübersicht und die Recherchen war ein Zeitraum von 3 Monaten vorgesehen.

Erste Recherchen in den Zeitschriftenjahrgängen von 1966 bis 2000 in Medline ergaben folgende Ergebnisse:

Ultrasound/Ultrasonic	(71064 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Epidemiology	(106 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Bioeffect	(11 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Thermal	(464 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Cavitation	(361 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Safety	(968 Einträge),
Ultrasound/Ultrasonic/Teratogen	(14 Einträge).

Aufgrund des durch die Ausgangsfragestellung bedingten umfangreichen Themengebiets und angesichts der projektbedingten zeitlichen Einschränkung von drei Monaten war eine vollständige Erfassung der relevanten Literatur nicht möglich. Daher wurde gezielt nach Veröffentlichungen gesucht, die sich mit den Aspekten der Sicherheit, der thermischen und mechanischen Wirkung von Ultraschall, der schädigenden Wirkung von Ultraschall bei Tier und Mensch und der Epidemiologie befassen.

Zusätzlich zu den Recherchen in Medline wurde noch in der Zeitschrift *Ultrasound in Medicine and Biology* nach weiterführenden Quellen und Informationen gesucht. Die Jahrgänge von 1995 bis 2001 dieser Zeitschrift waren über das Intranet der Universitätsbibliothek zugänglich.

Entsprechend einer groben vorläufigen Gliederung der geplanten Literaturübersicht wurden die einzelnen Artikel zunächst den folgenden Themenkreisen zugeordnet:

- | |
|---|
| <p>I. Thermische Eigenschaften von Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none">a) Biophysikalischer und biochemischer Hintergrundb) Gewebe- und Tierexperimentec) Mögliche Outcomes <p>II. Mechanische Eigenschaften von Ultraschall</p> <ul style="list-style-type: none">a) Biophysikalischer und biochemischer Hintergrundb) Gewebe- und Tierexperimentec) Mögliche Outcomes <p>III. Epidemiologie</p> <ul style="list-style-type: none">a) Studien vor 1980b) Studien von 1981 bis 1990c) Studien von 1991 bis 2000 |
|---|

Die Artikel, die nach dem 31. Januar 2001 bei der Fernleihe der Universität Bielefeld eintrafen, wurden bei der Zusammenstellung nicht mehr berücksichtigt. Der überwiegende Teil der Artikel (ca. 90%) war in englischer Sprache verfasst.

Bei den Studien zu thermischen und mechanischen Eigenschaften des Ultraschalls handelt es sich hauptsächlich um experimentelle Studien. Bei der Recherche war es ein Ziel, ein möglichst breites Spektrum der möglichen Effekte des Ultraschalls zu erfassen. Besonderes Gewicht bei der Sichtung der Quellen wurde dabei auf die möglichen biologischen Effekte bei der Beschallung mit diagnostischem Ultraschall gelegt.

Die möglichen Auswirkungen von allgemeiner thermischer Belastung auf eine Schwangerschaft wurden anhand des Reviews von Edwards et al. (1995) zusammengefasst. Für die mechanischen Effekte und die dadurch verursachten schädigenden Wirkungen stand kein geeigneter Review zur Verfügung.

Die Zusammenstellung der epidemiologischen Studien beruhte auf den Recherchen in Medline und auf den Reviews von Vogel (1996), Ziskin (1999) und Salvesen (1999). Die drei zitierten Reviews vermitteln einen guten Überblick über den Stand der epidemiologischen Forschung. Vogel (1996) und Salvesen (1999) haben ihre Reviews anhand der untersuchten abhängigen Variablen gegliedert: nach Geburtsgewicht, nach Krebsinzidenz und nach neurologischen Störungen. Ziskin

(1999) diskutiert schwerpunktmäßig die RADIUS Studie (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study, Ewigman et al. 1993), die NEWNHAM Studie (Newnham et al. 1993) und die CAMPBELL Studie (Campbell et al. 1993). Die Zusammenfassung der Epidemiologie beruht auf Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien, deren Ergebnisse in den Jahren von 1969 bis 2000 veröffentlicht wurden. In der hier vorliegenden Literaturübersicht wurden die einzelnen Studien in chronologischer Reihenfolge zusammengefasst. Die Beurteilung der angewendeten Methoden und die wissenschaftliche Relevanz der verschiedenen Arbeiten wurde im Rahmen der hier vorliegenden Literaturzusammenfassung nur kurz behandelt.

3 Parameter, Indizes und physikalische Größen zur Charakterisierung von Schallfeldern und Ausgangsleistungen

In der Literatur zum Ultraschall werden eine Vielzahl von Parametern, Indizes und physikalischen Größen verwendet, um das Schallfeld und die Ausgangsleistung bei einer Exposition mit Ultraschall zu charakterisieren. Zum besseren Verständnis werden diese im Folgenden kurz erläutert.

3.1 Schalldruck

Bei der Ausbreitung der Schallwellen in einem Medium treten lokal Über- und Unterdruckphasen auf. Die maximale Stärke bzw. Amplitude dieser Druckphasen wird als positiver Spitzendruck (p_+) bei Überdruck und als negativer Spitzendruck (p_-) bei Unterdruck bezeichnet. Außer diesen Spitzendrücken wird der Schall auch durch einen Ruhedruck (P_0) charakterisiert. Der Schalldruck wird in Pascal ($\text{Pa}=1 \text{ Nm}^{-2}$) angegeben. Im Bereich des diagnostischen Ultraschalls treten Schalldrücke von 1-10 MPa auf ($1 \text{ MPa}= 10^6 \text{ Pa}=10 \text{ atm}$).

3.2 Frequenz

Bei der Ausbreitung einer Schallwelle können die lokalen Druckschwankungen über die Zeit durch eine sinusförmige Schwingung beschrieben werden, d.h. auf eine Überdruckphase folgt wieder eine Unterdruckphase. Wie häufig dieser Zyklus in einer Sekunde durchlaufen wird, wird in Hertz (Hz) angegeben. Ein Hertz (1 Hz) bedeutet eine Schwingung bzw. Zyklus pro Sekunde. Ein MHz entspricht 10^6 Zyklen

pro Sekunde. Beim medizinischem Ultraschall werden Frequenzen von 1 bis 20 MHz verwendet.

Bei den in der Diagnose üblichen Ultraschallverfahren haben nur Dopplersysteme eine regelmäßige Wellenlänge, die eine eindeutige Bestimmung der Frequenz zulassen. Bei den gepulsten, bildgebenden Verfahren ist die Wellenlänge aufgrund der unterschiedlichen Wellenlängen während des An- und Abschwingens der Schallwelle je Schallpuls nicht eindeutig zu bestimmen. Man behilft sich aber dadurch, dass man während eines Schallpulses die Anzahl der Druckabweichungen pro Sekunde vom Ruhedruck zählt und diese als Frequenz angibt.

Ein weiteres Maß, welches bei gepulsten Ultraschallverfahren verwendet wird, um die Ultraschallexposition zu beschreiben, ist die Pulswiederholungsrate (PRF=„pulse repetition frequency“). Sie beschreibt die Anzahl der Schallpulse pro Sekunde.

3.3 Beschallungszeit

In der Literatur unterscheidet man zwei Maße der Expositionszeiten, die totale Expositionszeit und die "dwell time". Die totale Expositionszeit umfasst die Zeit, während der ein definiertes Gewebevolumen beschallt wurde. In der Regel wird diese Art der Zeitmessung bei kontinuierlichen Beschallungen angewendet. Die „dwell time“ ist die Summe der Zeiten, in der bei gepulstem Ultraschall der Schallpuls "an" war.

3.4 Leistung

Die akustische, zeitlich gemittelte Leistung eines Ultraschallkopfes ist die Energie (Joule, J), die pro Zeiteinheit emittiert wird. Diese wird in Watt ($W=Js^{-1}$) ausgedrückt und mit dem Symbol P abgekürzt.

3.5 Lautstärke

Ultraschall liegt außerhalb unseres Hörvermögens. Dennoch wird die „Lautstärke“ verwendet, um in einem Ultraschallfeld bestimmte Bereiche des Schallfeldes räumlich abzugrenzen, die bei der Bestimmung von Intensitäten zu berücksichtigen sind.

Unser Hörvermögen ist nicht direkt proportional zur Schallintensität. Es besteht ein logarithmischer Zusammenhang zwischen der Schallstärke (β) und der Schallintensität (I).

$$\beta = 10 \log \left(\frac{I}{I_0} \right) \quad \text{Einheit: Dezibel = dB}$$

Die höchste Intensität im Bereich des Fokalkpunktes $I(\text{SP})$ wird beim Ultraschall gleich gesetzt mit I_0 . Dadurch erhalten alle Lautstärken im übrigen Schallfeld ein negatives Vorzeichen. Bei der Intensitätsbestimmung wird häufig die -6 dB Grenze eines Schallfeldes verwendet und der dadurch abgegrenzte Bereich als Fokalzone definiert.

Als weiteres Maß für die Schallstärke wird auch der halbe natürliche Logarithmus des Verhältnisses zweier Schallstärken verwendet (Neper= N_p). Ein NEPER (N_p) entspricht $8,686$ dB.

3.5 Schallintensität

Unter der Intensität von Schall versteht man die Schallenergie, die pro Zeit durch eine bestimmte Fläche hindurchtritt bzw. auf sie auftrifft. Gewöhnlich wird durch die Intensität der Energieeintrag pro Quadratmeter (Wm^{-2}) beschrieben. Im Bereich des medizinischen Ultraschalls, wo man es mit wesentlich kleineren Flächen zu tun hat, werden die Intensitäten auf einen Quadratzentimeter bezogen (Wcm^{-2}). Demnach entspricht 1 Wcm^{-2} einer Intensität von 10^4 Wm^{-2} . In Abhängigkeit davon, zu welchem Zeitpunkt bzw. über welchen Zeitraum oder an welcher Stelle im Schallfeld man diese Intensitäten misst, können eine Vielzahl von Intensitätsmaßen definiert werden.

Stellt man sich das vom Schallkopf erzeugte Schallfeld als einen stumpfen Kegel vor, so befindet sich der Bereich der höchsten Intensität im Fokalkpunkt, also am spitzen Ende des Kegels. Die Schallintensität in diesem Bereich wird als „spatial peak intensity“ $=I(\text{SP})$ bezeichnet. Man hat nun die Möglichkeit, entlang der zentralen Achse des Schallkegels und in Richtung des Schallkopfes verschiedene Intensitäten zu bestimmen. Die gemittelte Schallintensität über eine Fläche um die gedachte zentrale Ausbreitungsachse wird als „spatial average intensity“ $=I(\text{SA})$ bezeichnet. Es ist bei der Angabe solcher Intensitätsmaße allerdings notwendig, den Schallfeldbereich, an dem dies gemessen wurden, genau zu definieren. Dies kann durch Angabe der dazugehörigen Lautstärke erfolgen. Gewöhnlich wird der -6 dB

Level als Grenze für den zur Mittelung herangezogenen Bereich des Schallfeldes verwendet.

Es kann auch zu zeitlichen Unterschieden in der räumlichen Intensitätsverteilung kommen. Somit ist es nicht nur möglich, die maximale Intensität zu einem Zeitpunkt zu definieren (temporal peak intensity = $I(TP)$), sondern auch diese Intensitäten über ein Zeitintervall zu mitteln (time averaged Intensity = $I(TA)$). Durch die Kombination der Definition für eine bestimmte Fläche im Schallfeld und für ein bestimmtes Zeitintervall, kann eine räumlich und zeitlich gemittelte Intensität angegeben werden (spatial average, time average Intensity, $I_{(SATA)}$).

Kompliziert wird die Angabe der Intensitäten noch dadurch, dass man, statt sich auf eine Sekunde zu beziehen, die Möglichkeit hat, die Länge eines Ultraschallpulses als Zeitbasis zu nehmen (pulse average intensity, $I(PA)$).

Ausgehend davon können für das Schallfeld eines gepulsten Ultraschallkopfs, z.B. im B-Mode Betrieb, drei verschiedene Intensitätsmaße angegeben werden, die sich alle im Zahlenwert deutlich voneinander unterscheiden. Geht man z.B. von einer Pulswiederholungsrate (PFR) von 1 MHz und einer *temporal peak intensity* $I(TP)$ von 1000 mWcm^{-2} aus, so beträgt beim -6 dB Level die *pulse average intensity* $I(PA)$ ca. 357 mWcm^{-2} , während die *time averaged Intensity* $I(TA)$ weniger als 1 mWcm^{-2} beträgt. Dieses konstruierte Beispiel eines fiktiven Schallfelds soll verdeutlichen, wie sich die verschiedenen Intensitätsmaße in ihren Zahlenwerten zueinander verhalten.

Die Ausmessung von Ultraschallfeldern erfolgt für gewöhnlich in Wasser. Die gemessenen Intensitäten werden als „free field intensities“ bezeichnet. Im biologischen Gewebe kommt es durch Reflektion und Absorption zu einer Veränderung der Intensitäten. Diese Intensitäten werden dann als *in situ* Intensitäten bezeichnet.

In vielen Arbeiten zu Bioeffekten wird die Ultraschallintensität mit $I_{(SPTA)}$ angegeben; dies hat erstens historische Gründe und zweitens ist dieses Intensitätsmaß am einfachsten zu bestimmen. Auch die Internationale Norm IEC 601157 und die entsprechende deutsche Fassung DIN EN 61157, „Festlegung für die Deklaration der Ausgangsgrößen von medizinischen Ultraschalldiagnostikgeräten“, verwenden $I_{(SPTA)}$ als Intensitätsmaß für die Schallfeldcharakterisierung.

3.6 Gewebespezifische Koeffizienten

Die Ausbreitung von Schallwellen ist an Materie gebunden. Dabei wird die Schallwelle reflektiert und absorbiert. Die Fähigkeit bestimmter Medien, mit Schallwellen zu interagieren, wird durch spezifische Koeffizienten beschrieben.

Die Absorptionseigenschaften werden durch den spezifischen Absorptionskoeffizienten (μ_a) beschrieben. Er ist abhängig von der Frequenz des Schalls, wobei die Absorption mit steigender Frequenz zunimmt. Einheiten des Absorptionskoeffizienten sind $\text{dBcm}^{-1}\text{MHz}^{-1}$ oder $\text{Npcm}^{-1}\text{MHz}^{-1}$.

Ein weiterer Koeffizient ist der Streukoeffizient (μ_s). Er beschreibt in Abhängigkeit vom Medium und der Frequenz die spezifischen Streueigenschaften. Beide Koeffizienten fließen bei der Definition des Dämpfungskoeffizienten ein. Der Dämpfungskoeffizient (μ) ist ein spezifischer Koeffizient, welcher die Verringerung der Intensität durch die Dämpfung in Abhängigkeit von den Absorptions- und Reflexionseigenschaften des beschallten Materials beschreibt.

3.7 Indizes

1993 wurden von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eine Reihe von gewebsspezifischen thermischen Indizes (TI) und der mechanische Index (MI) eingeführt, die es dem Anwender erlauben, direkt während einer Ultraschalluntersuchung das Gefahrenpotenzial für die Entstehung unerwünschter Bioeffekte abzuschätzen. Dieser Standard (ODS=On Display Standard) mit den entsprechenden Indizes ist heute in allen modernen multifunktionalen Ultraschallgeräten implementiert. Auf die Aussagekraft der Indizes TIS (für Weichgewebe), TIC (für die Schädeldecke), TIB (für Knochen) und MI (mechanischer Index) und deren Definition wird im nachfolgenden Text näher eingegangen.

4 Die thermischen Eigenschaften des Ultraschalls

Damit Schallenergie in Wärme umgewandelt werden kann, muss eine Absorption der Schallwelle erfolgen. In welchem Maß diese Absorption erfolgt, hängt im wesentlichen von den Eigenschaften des Schallfeldes und der möglichen Wechselwirkung des Ultraschalls mit dem Gewebe ab. Als maßgebliche Parameter zur Abschätzung der Wärmeentwicklung dienen auf der Gerätebasis vornehmlich die gesamte abgestrahlte akustische Leistung (P), das Schallfeld des Wandlers unter

Berücksichtigung möglicher, variabel einstellbarer Fokuszonen, das Frequenzspektrum der Schallimpulse, die Pulswiederholungsfrequenz und vor allem die Beschallungsdauer. Die thermoakustischen Eigenschaften der unterschiedlichen Gewebe werden durch den Dämpfungskoeffizienten beschrieben, der anhand von Beschallungsexperimenten bestimmt werden kann (Siddiqi et al. 1995). Auf Basis dieser ermittelten Dämpfungseigenschaften errechnete das National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP Kanada, Thomenius, 1993) für Wasser den niedrigsten und für die biologischen Gewebe, Sehnen und Knochen die höchsten Dämpfungskoeffizienten (Cobet 1995). Wenn eine Absorption von Schallenergie stattfindet, lässt sich die Rate der Wärmeentwicklung durch folgende Beziehung ausdrücken:

$$q_v = 2\alpha I = 2 \left[\frac{Np}{cm} \cdot \frac{W}{cm} \right]$$

Dabei sind α der Absorptionskoeffizient in Neper pro Zentimeter [Np/cm] und I [W/cm] die Intensität. Dabei steigt der Absorptionskoeffizient für unterschiedliche Gewebe annähernd linear mit steigender Ultraschallfrequenz an.

Weichgewebe verfügt gegenüber Knochen über einen höheren Absorptionskoeffizienten, da Knochen und auch die Schädelkalotte eines Fötus als schallharte Materialien den Schall kaum absorbieren. Somit ist innerhalb der Knochen mit einer Erwärmung kaum zu rechnen. Der National Council on Radiation Protection and Measurements (Kanada) gibt einen Absorptionskoeffizienten für Weichgewebe von 0.05 Np/cm pro MHz an (NCPR 1992).

Da es sich bei Knochen um schallharte Materialien handelt, wird ein Großteil der eingebrachten Schallenergie gestreut. Dies wirkt sich auch auf den Dämpfungskoeffizienten aus, der sich aus dem Absorptions- und aus den Streukoeffizienten herleitet. Er ist bei Knochen höher als bei den Weichgeweben.

4.1 Abschätzung der Erwärmung im biologischen Gewebe

Da es sich bei einer direkten Messung der Temperaturveränderungen am lebenden menschlichen Embryo oder Fötus im Uterus, beim heutigen Stand der Technik, um einen intrauterinen Eingriff handeln würde und dieser sich aus ethischen und

moralischen Gründen verbietet, ist man bei einer Abschätzung der Wärmentwicklung im beschallten Gewebe auf Messung an Tier- und Gewebemodellen angewiesen. Mit Hilfe von idealisierten theoretischen Modellen oder äquivalenten Absorptionsphantomen und mit entsprechenden Thermoindikatoren wird versucht, die maximal mögliche Temperaturerhöhung im Gewebe abzuschätzen (Penner 1984; Nyborg 1988; Wu und Du 1990; NCRP 1991; Themenius 1991; Wu et al. 1995; Shwan et al. 1996).

Prinzipiell werden drei Modelle für die Abschätzung der Erwärmung durch Ultraschall verwendet: das Weichgewebemodell (Nyborg 1988), das „Fixed Path“-Gewebemodell und die nichtstationäre Bio-Wärmetransportgleichung als eine Kombination aus Weichgewebemodell und der Wärmediffusion (Shwan et al. 1996). Die Modellierung kann auf verschiedenen Grundlagen basieren. Zum einen können bei der theoretischen Modellierung der Erwärmung die maximal zu erwartenden Werte (worst case) als Grundlage genommen werden (Bly et al. 1992; NCRP 1992) oder aber es werden anhand von definierten Modellsystemen akustische Parameterwerte bestimmt, die einer bestimmten, zu erwartenden mechanischen und thermischen Belastung des Gewebes äquivalent sind. Mit Hilfe dieser Standards werden Indizes berechnet, die eine Beziehung zwischen einem möglichen biologischen Effekt und den Ausgangsparametern des verwendeten Ultraschallgerätes herstellen (Abbott 1999).

Aus der theoretischen Betrachtung lässt sich schließen, dass vor allem das umliegende Gewebe um einen Knochen für eine Erwärmung durch Ultraschall besonders anfällig ist. Für das „Fixed Path“-Gewebemodell hat Cobet (1995) unter Berücksichtigung einer Bauchdecke und einer wasserhaltigen Schicht, äquivalent zum Fruchtwasser, für einen 3 MHz-Wandler bei einer Leistung von 100mW eine Temperaturerhöhung von 4,5 °C am fötalen Knochen errechnet.

4.2 Die thermischen und mechanischen Indizes und deren Bedeutung für die Sicherheit bei Ultraschalluntersuchungen

Für die Wärmeentwicklung sind zur Zeit bei der diagnostischen Ultraschalluntersuchung die Indizes TIB (Thermischer Index für Knochen, engl. bone), TIS (thermischer Index für Weichgewebe, engl. soft tissue) und der TIC (thermischer Index für den Schädelknochen, engl. cranial bone) üblich (AIUM/NEMA 1998; Abbott 1999). Diese 1992 erstmals von der AIUM

vorgestellten Indizes sind von der „US Food and Drug Administration“ (US FDA) 1993 mit in ihre Richtlinien übernommen worden. Seitdem sind in fast allen handelsüblichen, in Europa erhältlichen, multifunktionalen Ultraschallgeräte diese Indizes implementiert, obwohl sie nach der jetzigen Rechtslage nur in den Vereinigten Staaten verbindlich sind. Die Übernahme dieser ODS Indizes durch die FDA hatte zur Folge, dass die maximal zulässige Intensität ($I_{SPTA}=W/cm^2$) bei der Schwangerschaftsuntersuchung von 94 mW/cm^2 bei Geräten ohne ODS auf 720 mW/cm^2 bei Geräten mit ODS ansteigen konnte (Barnett et al. 2000). Diese Indizes dienen bis heute als Indikator zur Abschätzung einer möglichen biologischen Gefährdung durch Ultraschall.

Formal ist der thermale Index (TI) das Verhältnis der Ausgangsintensität zur Ultraschallintensität, die notwendig ist, um Gewebe um $1\text{ }^\circ\text{C}$ zu erwärmen. Die Problematik bei der Bestimmung dieser Indizes besteht zum einen darin, die Ausgangsintensität von Ultraschallgeräten bzw. des Ultraschallwandlers exakt zu bestimmen und zum anderen, unter Berücksichtigung des beschallten Gewebes und der verschiedenen möglichen Beschallungsmodi, die Intensitäten zu „schätzen“, die zur Temperaturerhöhung um $1\text{ }^\circ\text{C}$ führen (Barnett 2000).

Um hier mehr Transparenz zu schaffen, hat die AIUM neben den Indizes TIB, TIS und TIC für verschiedene Gewebeverhältnisse und Schallflächen nochmals verschiedene Modelle formuliert. Diese „tissue-at-surface“ Modelle basieren auf den theoretischen und experimentellen Studien von Curley (1993) für Weichgewebe (Abbott 1999).

Bei den bildgebenden Ultraschallverfahren (B-Mode u.a.) wird davon ausgegangen, dass es zu keiner Erwärmung des Gewebes um einen Knochen kommt. Daher wird für die Indizes TIS und TIB das gleiche Modell für Weichgewebe zugrunde gelegt (Curley 1993). Für Ultraschallverfahren, bei denen ein Gewebebereich permanent über einen bestimmten Zeitraum beschallt wird (cw-Doppler und pw-Doppler), wird einmal differenziert zwischen der Größe des Schallfeldes, ob sich Knochen in der Fokalzone befinden (TIB) oder ob sich Knochen nahe der Körperoberfläche befinden (TIC), wie zum Beispiel beim Schädelknochen.

Neben den vorgeschriebenen thermischen Indizes werden von der FDA noch zwei Grenzwerte für diagnostische Ultraschallgeräte benannt, die "spatial-peak-time-average intensity" (I_{SPTA}) und die *in situ* "spatial-peak-puls-average intensity" (I_{SPPA}). Die Grenzwerte sind für die I_{SPTA} 720 mW/cm^2 und für die I_{SPPA} 190 W/cm^2 . Bei

Geräten ohne ODS beträgt der Grenzwert der I_{SPTA} bei Untersuchungen am Fötus 94 mW/cm^2 . Für den mechanischen und thermischen Index werden nur Richtwerte angegeben. Der MI sollte 1,9 nicht überschreiten, während der thermische Index möglichst kleiner als 6 sein sollte (Barnett et al. 2000).

Als Parameter, um eine mögliche Wärmeentwicklung im Gewebe abzuschätzen, dienen in erster Linie der thermische Index und die Beschallungsdauer. Die Bestimmung dieser Richtwerte erfolgt nach einem von der FDA vorgeschriebenen Verfahren (FDA 1985). Die Grundlagen dieses Verfahrens beruhen auf der in den 70er Jahren gebräuchlichen Technik. Von einigen Autoren wird bezweifelt, ob dieses Messverfahren den heute im Gebrauch befindlichen Ultraschallgeräten noch gerecht werden (Duck 1999).

4.3 Experimentelle Studien zur Wärmeentwicklung durch Ultraschall

Bly et al. (1992) kalkulierten auf Grundlage eines „Fixed-Path“-Gewebe-modells eine mögliche fötale Temperaturerhöhung um $7\text{-}8 \text{ }^\circ\text{C}$ während einer Doppleruntersuchung. Auf der Basis der Leistungsparameter von Ultraschallgeräten, die im Zeitraum von 1990-1991 zur Schwangerschaftsdiagnose eingesetzt wurden, berechneten Patton et al. (1994) eine maximal mögliche Temperaturerhöhung am fötalen Knochen von $5,9 \text{ }^\circ\text{C}$.

In einer Vielzahl von experimentellen Studien mit einer direkten Temperaturmessung an natürlichen Geweben und Gewebemodellen konnte gezeigt werden, dass die Beschallung mit Ultraschall in den für die Schwangerschaftsdiagnostik üblichen akustischen Bereichen (siehe Tabelle 1) zu einer Erwärmung von Geweben führt (Carstensen et al. 1990; Bosward et al. 1993; Duggan et al. 1995; Doody et al. 1999). Duggan et al. (1995) konnten Teile des Gehirns eines fötalen lebenden Schafes bei einer Dopplerbeschallung ($P_o = 0,6 \text{ W}$; $I_{SPTA} = 300 \text{ mW}$; $I_{SATA} = 260 \text{ mW}$; $3,5 \text{ MHz}$) innerhalb von 120s um $1,5 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen. Doody et al. (1999) erreichten bei einer Dopplerbeschallung ($P_o = 0,45 \text{ W}$; $I_{SPTA} = 530 \text{ mW}$; $3,5 \text{ MHz}$) von fötalen Knochen in Abhängigkeit vom Gestationsalter eine Temperaturerhöhung zwischen $0,8 \text{ }^\circ\text{C}$ (14 Wochen) und $1,8 \text{ }^\circ\text{C}$ (32 Wochen).

Die FDA begrenzt in ihren Richtlinien (FDA 1993) die Intensität der für die Schwangerschaftsuntersuchung verwendeten Ultraschallgeräte, die nicht dem ODS Standard genügen (Track 1), auf 94 mW/cm^2 I_{SPTA} und 190 W/cm^2 I_{SPPA} . Genügen

die Geräte allerdings dem ODS (Track 3), ist bei der Schwangerschaftsuntersuchung eine Intensität bis zu 720 mW/cm^2 I_{SPTA} zugelassen.

Bei vielen Geräten, die in der Schwangerschaftsdiagnostik eingesetzt werden, können diese Richtwerte überschritten werden, sei es, weil es sich um Multifunktionsgeräte handelt und die Überwachung bzw. Einhaltung der Richtwerte prinzipiell der Aufmerksamkeit des Untersuchenden obliegt oder weil die Ausgangsleistungen der Geräte nach den Richtlinien der FDA bzw. IEC nicht exakt genug bestimmt wurden (Beißner et al. 1998) und daher die Kalkulation der Indizes auf falschen Ausgangswerten basiert. Als zusätzlicher Faktor, der zur Überschreitung der Richtwerte führen kann, ist die Möglichkeit der Fehlbedienung durch den Anwender während der Schwangerschaftsuntersuchung zu erwägen.

Tabelle 1: Zusammenstellung von Mittelwerte der Schallfeldparameter von Ultraschallköpfen aus dem Jahr 1990 bis 1991 auf Grundlage der Erhebungen von Patton et al (1994) und Henderson et al. (1995).

	I_{spta} [mW/cm ²]	I_0 [mW]	p- [Mpa]	Frequenz* [MHz]
M-Mode	11,2 – 430	1 – 68	0,45 - 5,54	2,1-10 [#]
B-Mode	0,9 – 991	0,3-285	0,58 – 5,54	4,6-7,5 ^{##}
PD-Mode	173 – 9080	10 – 440	0,67 – 5,32	1,8-7,5 ^{###}
CD-Mode	21 – 2050	15 – 440	0,46 – 4,25	

*Patton et al. 1994 (Angaben zur Frequenz)

[#]Frequenzbereich ohne transvaginale Untersuchungen

^{##}Frequenzbereich bei transvaginalen Untersuchungen

^{###}Puls-Doppler und Dauerschall-Doppler zusammengefasst

In Abhängigkeit vom verwendeten Ultraschallverfahren und den beschallten Geweben wurden Temperaturerhöhungen über 5 °C gemessen (Carstensen et al. 1990, Bosward et al. 1993). Aufgrund dieser Erfahrung ist davon auszugehen, dass Gewebetypen mit einem hohem Absorptionskoeffizienten (z.B. Nervengewebe) prädestiniert sind für Erwärmungen über 1 °C durch die Beschallung mit Ultraschall. Gewebeübergänge von Weichgeweben zum Knochen sind besonders anfällig für eine Erwärmung aufgrund der Schallstreuung am Knochen.

Bei besonderen Indikationen in der Schwangerschaft werden Dopplerverfahren zur Untersuchung der Föten eingesetzt; wie Impuls-Doppler- (pw-Doppler) und das Dauerschall-Dopplerverfahren (cw-Doppler). Aufgrund der Zielsetzung, die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Blutgefäßen zu bestimmen, ist es notwendig, mit längeren Sendeimpulsen und einer höheren Leistung als bei

bildgebenden Verfahren zu arbeiten. Dabei können unter Umständen Ausgangsleistungen von über 1 W/cm^2 erreicht werden (siehe Tabelle 4.3.1). Anders als bei den bildgebenden Verfahren, wie z.B. beim B-Modus, bleibt bei der Doppleruntersuchung der Fokus des Ultraschalls länger auf ein Areal fixiert, wodurch eine lokale intensive Wärmeentwicklung gefördert wird.

Der Gewebeerwärmung durch Ultraschall kann die Blutzirkulation durch den möglichen Abtransport der Energie entgegenwirken (Duggan et al. 2000, Shaw et al. 1996). Duggan et al. (2000) zeigten an Schädelkalotten von neugeborenen Schweinen, dass der Kühleffekt durch die Blutzirkulation abhängig ist vom Fokussierungsgrad des Schallkegels bei der Doppleruntersuchung. Bei einem fokussierten Schallfeld ist der Kühlungseffekt durch den Blutstrom vernachlässigbar klein (Duggan et al. 2000). Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Kühlungseffekte durch Perfusion zwar kurzfristig eintreten, aber nur eine untergeordnete Rolle spielen (Abraham et al. 1989, Carstensen et al. 1990, Horder et al. 1998b). Allerdings fanden Horder et al. (1998a), dass der Kühlungseffekt durch Perfusion davon abhängt, wie weit die Schwangerschaft schon fortgeschritten ist. Diese Abhängigkeit vom Entwicklungsstand des Fötus berücksichtigt auch die „European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine“ (EFSUMB) in ihren Empfehlungen zu mehr Vorsicht bei der Untersuchung mit gepulstem Doppler nach dem dritten Schwangerschaftsmonat (EFSUMB 1995).

Mit fortschreitender Entwicklung des Fötus im Uterus steigt das Risiko einer übermäßigen Erwärmung des fötalen Gewebes an (Drewiniak et al 1989; Doody et al 1999). Der Grund ist die zunehmende Mineralisierung der Knochen. Eine mögliche Schädigung des Fötus durch die thermische Wirkung des Ultraschalls kann daher vor allem nach dem dritten Monat der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

4.4 Mögliche Bioeffekte durch Erwärmung

Es ist allgemein anerkannt, dass diagnostisch eingesetzter Ultraschall unter bestimmten Bedingungen zur Erwärmung von Gewebe führen kann (WFUMB 1992). Es ist daher durchaus denkbar, dass diese Erwärmung auch zu Schädigungen führen kann. Es ist allerdings bisher noch nicht der direkte Nachweis erbracht worden, dass die in Gewebe- und Tiermodellen experimentell durch Ultraschall erzielte Erwärmung auch während der Ultraschalluntersuchung bei einer Schwangerschaft des Menschen stattfindet. Ein weiteres Problem ist, dass bei einer

Ultraschallexposition die möglichen Folgen nicht direkt und ausschließlich auf einen Hitzestress zurückgeführt werden können, da neben thermischen auch mechanische Effekte auftreten.

Dass Hyperthermie teratogen wirksam ist, sei es durch Fieber oder durch eine physikalische Exposition, konnte in einer Reihe von epidemiologischen Studien gezeigt werden. In einer großen Follow-up Studie mit 23491 Frauen konnte ein signifikanter Zusammenhang (95% KI, 1,2 bis 4,1) zwischen einem Neuralrohrdefekt und einer Hitzeexposition festgestellt werden. Allerdings gibt es auch bei der Bestimmung der Höhe des Risikos noch mehr Fragen als Antworten. Das liegt vor allem daran, dass es sich bei der epidemiologischen Studie um eine retrospektive Studie handelt. Zudem wurde in dieser Studie auch die Hitzeexposition nicht exakt genug bestimmt. Dies ist aber notwendig, da es in der embryonalen und fötalen Entwicklung bestimmte Phasen gibt, sogenannte „teratogene Fenster“, in denen sich ein Hitzestress besonders stark auswirken kann. Auch eine Unterschätzung des Effekts durch die fehlende Berücksichtigung der Fälle, die aufgrund einer diagnostizierten Fehlbildung abgetrieben worden sind, ist bei einem solchen Studiendesign nicht auszuschließen. Darüber hinaus wurden häufig Counfounder, wie z.B. Infektionen, Medikamenteneinnahme und Rauchen, nicht mit berücksichtigt. Dies sind einige Gründe dafür, dass auch die Frage nach dem Risiko einer Schädigung durch Hitzestress während der Schwangerschaft noch nicht eindeutig geklärt ist. (Review: Edwards et al. 1995).

Wie bei der Analyse der Bioeffekte des diagnostischen Ultraschalls, ist man auch in Fragen der schädigenden Wirkung durch Hyperthermie wiederum auf das Tierexperiment angewiesen. Wann Hyperthermie schädigend sein kann, hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Allgemein wird eine Temperaturerhöhung von 2,0 – 2,5 °C über die normale Körpertemperatur als teratogen bezeichnet (AIUM 1993; Edwards et al. 1995; Barnett 1998). In Abhängigkeit vom jeweiligen Entwicklungsstand können kritische Phasen eingegrenzt werden, in denen dieser Schwellenwert der Temperaturerhöhung auch niedriger sein kann und eine Temperaturerhöhung besonders risikoreich für die Embryonen bzw. Föten ist (Edwards et al. 1995).

Zwischen den unterschiedlichen Tierarten und auch innerhalb einer Tierart bestehen unterschiedliche Prädispositionen zum Hitzestress. So kann der gleiche Hitzestress in der gleichen Entwicklungsphase zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Webster

and Edwards 1984; Finnelle et al. 1986). Dies deutet darauf hin, dass schon leichte genetische Unterschiede die Ausprägung und auch die Schwere des Effektes beeinflussen können (Edwards et al. 1995).

Verschiedene pathogene Mechanismen werden diskutiert, durch die sich eine Schädigung durch Hitzestress im Organismus manifestieren kann, wie z.B. die Hemmung der Mitose oder der Zelltod. Besonders in der M- und S-Phase des Zellteilungszyklus sind Zellen empfindlich gegenüber Hitzestress und sterben ab (Edwards et al. 1974; Upfold et al. 1989). Weiterhin kann Erwärmung zu Modifikationen der Zellmembran und der intrazellulären Struktur führen (Coss et al. 1982; Lepock 1982; van Bergensen 1985). Gegenüber normalen Zellen zeigen diese Zellen dann eine abweichende Morphogenese und abweichende funktionale Eigenschaften.

Eine Gewebeerwärmung kann auch das Blutkapillarsystem negativ beeinflussen. Mikrovaskuläre Veränderungen führen dann zu Placentainfarkten und der Ausbildung von Ödemen am Endothel (Arora et al. 1979; Hendrickx et al. 1979; Nilsen 1985). Auch die Physiologie der Mutter kann durch Hitzestress beeinflusst werden. So sind bei schwangeren Ratten Veränderungen im Hormonhaushalt beobachtet worden (Billinson 1970) und die Durchblutung der Plazenta war reduziert. Beide Effekte führen zu einer Unterversorgung des Embryos bzw. des Föten und können dadurch das Geburtsgewicht herabsetzen.

Weiterhin kann Hitzestress zur Denaturierung von Enzymen und Strukturproteinen führen. Die Bildung von Hitzeschockproteinen wird im Normalfall erst durch Hitzestress induziert (Hightower and Nover 1991). Diese Hitzeschockproteine schützen bis zu einem gewissen Grad vor einer Denaturierung (Walker et al 1995). Allerdings zeigt sich, dass in bestimmten Entwicklungsstadien der Schutz durch die Hitzeschockproteine versagt und sich sogar negativ für den Organismus auswirkt. Dies ist der Fall während der Ausdifferenzierung der kortikalen Platte und während des Beginns der Proliferation zur Ausbildung der zerebralen Strukturen (Harding und Edwards 1993; Edwards et al. 1995).

Die oben aufgeführten Hitzestress-Experimente wurden mit unterschiedlichen Spezies durchgeführt, vorzugsweise mit Mäusen, Ratten, Meerscheinen und Schweinen. Die Exposition betrug bei vielen der Experimente mehrere Stunden oder sogar Tage. Dies sind Expositionen, die in Wirklichkeit nur unter sehr extremen Bedingungen auftreten würden. Trotzdem können die Ergebnisse Hinweise dafür

liefern, welche physiologischen Vorgänge bei einem Hitzestress während der Embryonalentwicklung zu welchen Schäden führen könnten.

Überträgt man die Erfahrungen und Ergebnisse aus den Tierexperimenten auf den Menschen, ist es unter Vorbehalten möglich, auch für den Menschen bestimmte teratogene Effekte der übermäßigen Erwärmung in Abhängigkeit vom Gestationsalter zu definieren (Edwards et al. 1995).

In den ersten 20 Tagen der Embryonalentwicklung des Menschen könnten demnach Störungen bei der Ausbildung des neuralen Gewebes und eine verstärkte und veränderte Zellproliferation im ZNS die Folge sein. Es könnte ebenfalls zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Funktion des Herzens kommen. Eine Beeinträchtigung durch Hitzestress könnte in diesem Stadium sogar zur Resorption oder zum Abort führen.

Ab dem 49. bis etwa zum 60. Tag kann Hitzestress zu einer Beeinträchtigung bei der Entwicklung des Gehirns und des gesamten Nervengewebes führen. Die möglichen Folgen wären ein vermindertes Wachstum des Gehirns, spätere Blindheit und eine verzögerte mentale Entwicklung. Ab der 15.-20. Schwangerschaftswoche könnte Hitzestress beim Menschen eine verminderte Lernfähigkeit und ein permanent verlangsamtes Wachstum des Gehirns verursachen. Bei Hitzeeinwirkung ab der 30. Woche wäre ein verlangsamtes Wachstum des Gehirns zu beobachten, das allerdings nicht zu einer strukturellen Veränderung führen würde. Nach der Geburt würden solche, in der 30. Woche hitzestressen menschliche Föten, kein Lerndefizit zeigen (Edwards et al. 1995).

4.5 Hitzestress durch Ultraschall

Ausgelöst durch die Beschallung mit Ultraschall wurden im Tierexperiment Veränderungen der Physiologie, der Morphologie, die Entstehung von Fehlbildungen, Aborte oder Verhaltensstörungen beobachtet (Reviews: Miller et al. 1998; Jensch and Brent 1999). Welchen Einfluss die Erwärmung durch Ultraschall auf den Ausgang der Schwangerschaft bei Menschen hat, ist nicht bekannt.

Es zeigt sich, dass unter Laborbedingungen die Erwärmung von Rattenembryonen mit Ultraschall um 1,5 °C ausreicht, um einen biologisch negativen Effekt hervorzurufen (Barnett et al. 1997). Unter normalen Umständen führt eine Temperaturerhöhung von 1,5 °C allein zu keinen negativen Effekten. Das Experiment macht deutlich, dass die Wirkung des Ultraschalls auf die Embryogenese

nicht ausschließlich auf einen Hitzestress zurückgeführt werden kann. Hier könnten neben biologisch wirksamen Faktoren auch andere Eigenschaften, z.B. mechanische, des Ultraschalls relevant sein.

In einem Experiment von Walsh et al. (1987) konnte an Rattenembryonen die Bildung von Hitzeschockproteinen bei einer Erwärmung um 3,5 °C über die normale Körpertemperatur von 38,5 °C induziert werden. In einem ähnlichen Experiment reichte die Exposition mit Ultraschall allein nicht aus, um diesen Effekt zu erzielen. Erst durch eine parallele Erwärmung der Suspension um 1,5 °C konnte die Induktion von Hitzeschockproteinen durch Ultraschall nachgewiesen werden. (Angles et al. 1990, Barnett et al. 1990). Die in diesem Experiment angedeuteten Mechanismen einer möglichen Synergie zwischen der Ultraschallexposition und einer zusätzlichen Erwärmung ist noch nicht aufgeklärt und bedarf noch weiterer Forschung (Barnett 1998).

5 Die mechanischen, nicht thermischen Effekte von diagnostischem Ultraschall

5.1 Kavitationen

Der am häufigsten untersuchte Mechanismus, durch den akustische Energie in mechanische Energie umgewandelt werden kann, ist die Bildung von Kavitationen. Dabei werden durch den Ultraschall in der Phase des Druckabfalls Hohlräume in Flüssigkeiten gerissen. In diese Hohlräume kann dann das in der Flüssigkeit gelöste Gas hinein diffundieren (Lauterborn 1997). Eine Voraussetzung für die Ausbildung von Kavitationen ist dabei die Anwesenheit von sogenannten „Kavitationskeimen“. Diese Kavitationskeime sind kleinste Gasblasen, die sich aufgrund von festen Verunreinigungen oder Vertiefungen in der Flüssigkeit nicht lösen (Crurn 1982). Es ist auch möglich, dass organische Moleküle die Blasenoberfläche festigen und dadurch ein Lösen des Gases in der Flüssigkeit verhindern (Young et al. 1984).

Nachdem sich eine oszillierende Blase aus den Kavitationskeimen gebildet hat, diffundiert durch wiederholte Unterdruckphasen weiter gelöstes Gas in die Blase hinein, bis schließlich der äußere Druck die Blase zum Platzen bringt. Durch den Kollaps zerfällt die Blase in viele kleinere Blasen. Dieser Vorgang wird als transiente Kavitation bezeichnet.

In den wiederholten Unter- und Überdruckphasen kann sich aber auch eine stabile Oszillation der Blase einstellen. In der Unterdruckphase schwingt sich die Blase auf und in der Überdruckphase fällt sie wieder in sich zusammen. Oszillierende Blasen können Schall emittieren, der bei 20 kHz im hörbaren (bei Neugeborenen) Frequenzbereich liegt. Dieses Kavitationsrauschen kann den Kontrast bei einer Ultraschalluntersuchung verstärken. Durch den Einsatz von proteinumhüllten Luftblasen als Kontrastmitteln wird dieser Effekt sogar bei der Untersuchung mit Ultraschall künstlich hervorgerufen. Unter einem hohen Schalldruck und einer bestimmten Gaskonzentration in der zu untersuchenden Flüssigkeit können die oszillierenden Kavitationen Licht aussenden, die sogenannte Sonolumineszenz.

Eine Gefährdung des Organismus geht hauptsächlich von der transienten Kavitation aus. Durch den hohen Druck innerhalb der Blase von über 100 bar können Temperaturen von mehreren 1000 °C auftreten (Flint and Suslick 1991). Dabei können chemische Reaktionen ausgelöst werden, die unter normalen Bedingungen nicht stattfinden würden. Häufig beruhen diese Reaktionen auf einer Bildung von Radikalen während der transienten Kavitation. Dabei können Radikalreaktionen im Innern, in der Flüssigkeitsschale und im Umfeld der Blase stattfinden. Besonders gefährdend für den Organismus sind die durch Radikale ausgelösten, unkontrollierten Kettenreaktionen.

Kommt es schließlich zum Kollaps der Blase, werden sogenannte Schockwellen oder auch Stoßwellen emittiert. Findet dieser Kollaps nahe einer festen Oberfläche statt, stülpt sich die von der Oberfläche abgewandte Seite der Blase früher ein. Dadurch entsteht ein Flüssigkeitsjet, der sich durch die Blase hindurch auf die feste Oberfläche hin bewegt. Dabei kann dieser Flüssigkeitsjet eine Geschwindigkeit von 180-540 km/h erreichen. Die Schädigung der Oberfläche oder des organischen Gewebes während eines Blasenkolllaps kann durch zwei Mechanismen erfolgen: zum einen durch den Wasserhammerdruck beim Auftreffen des Jets und zweitens durch den hohen Innendruck der Blase, wenn sie sich unmittelbar in der Nähe der Oberfläche befindet. Dabei ist es nicht ganz auszuschließen, dass die hohen Temperaturen im Inneren der Blase die zerstörerische Wirkung beim Kollaps erhöhen.

Mit zunehmender Frequenz des Ultraschalls nimmt die Blasengröße ab, die durch Ultraschall zum Oszillieren gebracht werden kann. Parallel dazu nimmt auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von transienten Kavitationen ab. Im Falle einer

transienten Kavitation wird aufgrund der geringen Größe der Blasen auch die mechanisch einwirkende Kraft reduziert. Starke mechanische Wirkungen findet man deshalb häufig in einem Frequenzbereich von 20-60 kHz. Oberhalb von 100 kHz nimmt die Wirkung vergleichsweise stark ab. In der Praxis bedeutet dies für den diagnostischen Ultraschall, dass bei entsprechendem Schalldruck und Intensität Gasblasen mit einem Durchmesser von 16 μm bei einer Frequenz von 1 MHz kollabieren, während bei gleicher Schalldruckamplitude und einer Frequenz von 10 MHz die kollabierenden Gasblasen nur einen Durchmesser von 1,0 μm haben (Miller et al. 1998; Flynn and Church 1988).

Damit ein Kollabieren der Kavitation eintritt, muss ein ausreichend hoher Schalldruck vorherrschen. Dabei kann schon ein Schalldruck von 0,1 MPa ausreichen, um bei einer Frequenz von 1 MHz transiente Kavitationen zu erzeugen (Miller et al. 1998). Dies liegt unter den Ausgangsleistungen heute verwendeter Dopplergeräte, die mit einem negativen Schalldruck von 2,0–2,5 MPa arbeiten können (Duck and Martin 1991; Henderson et al. 1995).

Für das Entstehen von Kavitationen sind auch die Schallpulslänge und die Pulswiederholungsrate (PRF) entscheidend. Schallpulse mit einer Dauer von 1 ms erzeugen schon bei einer Pulswiederholungsrate von 20 Hz Kavitationen, während bei einer Schallpulslänge von 0,1 ms erst bei einer Rate von 200 Hz Kavitationen nachweisbar waren (Clark et al. 1970). Generell gilt die Aussage, dass die Wahrscheinlichkeit mechanischer Effekte mit der Zunahme des Unterdrucks ansteigt und mit steigender Frequenz sinkt (Holland und Apfel 1989; Abbott 1998).

Coleman et al. (1995) konnten die Entstehung von Kavitationen *in vivo* im menschlichen Gewebe schon bei einer Schallpulsfrequenz von 0,2 MHz und einem Schalldruck von 1,6 bis 3,7 MPa nachweisen. Die Autoren folgerten, dass bei kleinen Gasblasen von 0,3 μm im Gewebe die Frequenzabhängigkeit der Kavitation, wie von Flynn and Church (1988) beschrieben, nicht mehr gegeben ist. Die Versuchsbedingungen von Coleman et al. (1995) liegen in dem akustischen Bereich, der auch schon durch diagnostischen Ultraschall bei bildgebenden Verfahren während der Schwangerschaftsuntersuchung erreicht werden kann.

Geht man davon aus, dass genügend Gas gelöst ist, liegt die Kavitationsschwelle in Wasser in einem Bereich von 0,1 bis 1,0 MPa. Dabei ist gepulster Ultraschall bei der Erzeugung von Kavitationen effektiver als kontinuierlicher (Holland and Apfel 1990, Brümmner 1995). In biologischen Geweben geht man davon aus, dass dieser

Schwellenwert wesentlich höher ist. Wie hoch diese Schwelle ist, konnte bisher noch nicht festgestellt werden. Um z.B. bei Mäusenieren kavitationsbedingte Effekte hervorzurufen, ist in Abhängigkeit von der Frequenz ein negativer Schalldruck von 4 bis 5 MPa notwendig (Carstensen et al. 1990). Andererseits konnten Coleman et al. (1995) bei einem negativen Schalldruck von 1,6 bis 3,7 MPa das Auftreten von Kavitationen beim Menschen nachweisen. Allerdings wurden bei diesem Experiment Schockwellen verwendet.

Die Kavitationsschwelle wird wesentlich durch das Vorhandensein von Kavitationskeimen bestimmt. Der Schwellenwert des Gasgehaltes für das Erzeugen von stabilen, oszillierenden Kavitationen in Wasser liegt für Sauerstoff bei 0,3 bis 3 mgO₂/l, solange der negative Schalldruck 1,6 MPa nicht übersteigt. Für Gewebe wird allgemein angenommen, dass der Gasgehalt so niedrig ist, dass die Existenz von geeigneten Kavitationskeimen ausgeschlossen werden kann und daher eine Gefährdung durch Kavitationen bei den heute üblichen Ultraschalleistungen im diagnostischen Bereich nicht besteht. Die AIUM kam 1988 in einem Review zu dem Schluss, dass bis zu einem negativen Schalldruck von 10 MPa im tierischen Gewebe keine Kavitationen zu erwarten sind. Dies Statement wurde später insofern abgewandelt, dass dies nicht für luftgefüllte Lungen und Kontrastmittel gilt (WFUMB 1998). Hier kann unter bestimmten Bedingungen diagnostischer Ultraschall zu Lungenkapillarblutungen führen. Da aufgrund der Ergebnisse aus den Experimenten eine Schädigung der Lunge und auch des Darms nicht auszuschließen ist, empfiehlt die WFUMB das ALARA-Prinzip. Die AIUM bezieht sich dabei auf den mechanischen Index (MI, siehe Kapitel 5.2) und empfiehlt, dass dieser einen Wert von 0,3 bei einer Beschallung der Lunge oder des Darms möglichst nicht überschreiten sollte. Eine dauerhafte Schädigung der Lunge bzw. des Darms ist bisher nicht beobachtet worden, auch wenn diese Empfehlungen nicht eingehalten wurden. Bei Föten besteht jedoch nach allgemeiner Auffassung keine Gefahr der Lungenkapillarblutung während einer Ultraschalluntersuchung, da die Lungenbläschen nicht mit Luft gefüllt sind. Die FDA gibt hier einen Indexrichtwert für den MI von 1,9 an.

5.2 Sicherheitskonzept zu kavitativen Effekten: der mechanische Index MI

Der „mechanische Index“ MI ist als das Verhältnis des maximalen negativen Drucks zum Zeitpunkt der mittleren maximalen Schallpulsintensität (I_{SPPA}) zur Wurzel der mittleren Frequenz definiert (Apfel and Holland 1991). Die Festlegung des Index MI beruht nicht wie die thermalen Indizes TIB, TIC und TIS auf den Ergebnissen aus Experimenten an Geweben und lebenden Objekten, sondern nur auf Annahmen, die sich aus physikalischen Experimenten in Flüssigkeiten ergeben (Abbott 1999). Die Abschätzung des Index erfolgt nach den Vorgaben der AIUM an einem homogenen theoretischen Gewebemodell mit einem Absorptionskoeffizienten von $0,3 \text{ dBcm}^{-1} \text{MHz}^{-1}$. Inwieweit dieser Index den Anforderungen gerecht wird, die mechanische Gefährdung durch Ultraschall anzuzeigen, ist eine strittige Frage, nicht zuletzt aufgrund seines rein physikalischen Charakters. Die Hauptkritikpunkte sind, dass erstens der Index sich nur auf die Fokuszone des Schallfeldes bezieht und zweitens die nichtlineare Ausbreitung der Ultraschallwellen nicht berücksichtigt wird. Zu der nichtlinearen Ausbreitung von Ultraschall zählen z.B. Schwebungen, die zu einer Verstärkung der Druckamplitude führen können, und Reflektionen an schallweichen Oberflächen, die ebenfalls bei asymmetrischen Schallwellen die Druckamplitude verändern können. Beide Effekte können die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass transiente Kavitationen entstehen. Die Schalleistung außerhalb der Fokuszonen ist insofern wichtig, da z.B. bei einer Untersuchung des Herzens die höchste Wahrscheinlichkeit für eine mögliche Schädigung nicht in der Fokuszone beim Herzen zu vermuten ist, sondern vielmehr im darüber liegenden Lungengewebe (Baggs et al. 1996). Berücksichtigt man bei der Kalkulation des mechanischen Index MI die nichtlineare Ausbreitung der Schallwellen, würde sich bei gleichem Ausgangs(unter)druck ein wesentlich höherer Index ergeben (Preston et al. 1991a; Preston et al. 1991b; Christopher and Carstensen 1996; Carstensen et al. 1999). Dies führt möglicherweise zu einer Unterschätzung der tatsächlichen mechanischen Belastung durch Ultraschall.

5.3 Nichtkavitative nichtthermische Effekte

Neben der transienten Kavitation sind noch andere mechanische Effekte des Ultraschalls beschrieben, welche die Physiologie biologischen Gewebes verändern

können: die Schallstrahlungskraft, die akustische Strömung, die Scherspannung und der akusto-elektrische Effekt (Debye-Effekt).

Ein bekannter Effekt der Schallstrahlungskraft ist die Ausbildung von streifenförmigen Ansammlungen von Blutzellen (Blutzellenstase) in Blutgefäßen (Dunn et al. 1977; Dyson et al. 1974). Nyborg (1989) führt die Aggregation von Blutplättchen im Plasma auf die Schallstrahlungskraft zurück und gab für diesen Effekt eine kritische Intensität von 130mW/m^2 an. Auch lassen sich durch die Schalldruckkraft in einem Ultraschallfeld Rezeptoren im Körper und auch in der Haut anregen (Gavrilov et al. 1996).

Starritt et al. (1989) demonstrierten in ihrer Arbeit, dass durch diagnostischen Ultraschall im Wasser akustische Strömungen mit einer Geschwindigkeit von 14 cm sec^{-1} induziert werden können. Diese Strömungserscheinungen (Mikroströmungen) bildeten sich gleichgerichtet in Ausbreitungsrichtung der Schallwellen aus. Dabei nimmt die Strömungsgeschwindigkeit mit der Schallfrequenz zu (Wu and Du 1993). Diese Strömung kann zur Reduzierung der Diffusionsschicht an Grenzflächen führen (Pohl et al. 1993a; Pohl et al. 1993b; Pohl et al. 1995), wodurch z.B. die Permeabilität von biologischen Membranen erhöht werden kann (Francis et al. 1995). Effekte, die auf eine Permeabilitätsänderung hindeuten, konnten bei einer Ultraschalleistung von 67 kHz und 300 mW/cm^2 (Pitt et al. 1994) bis 1 MHz und 770 mW/cm^2 (Wiltink et al. 1995) beobachtet werden.

Eine Stimulierung von Enzymaktivitäten kann auf die Scherkräfte des Ultraschalls ($1\text{-}11\text{ MHz}$ und $I_{\text{SATA}} = 500\text{ mWcm}^{-2}$) zurückgeführt werden (Schmidt et al. 1987). Welche Auswirkungen solche Veränderungen in der Enzymkinetik haben, ist noch unklar.

Ultraschallwellen können die Bewegung von positiv und negativ geladenen Teilchen in einer Suspension induzieren. Dabei wird ein Induktionsstrom erzeugt, dessen Spannung abhängig von der Schallschnelle ist. Dieser Debye-Effekt spielt bei den in der Diagnostik üblichen Ultraschallwechseldrücken nur eine untergeordnete Rolle, da die erreichten Spannungen unter 1 mV liegen und somit keine potentielle Gefährdung darstellen (Rosenfeld 1992).

5.4 Experimentelle Bioeffektstudien zur mechanischen Wirkung von Ultraschall

Es gibt eine Reihe von biologischen Effekten, die sich in experimentellen Studien auf die mechanische Wirkung von diagnostischem Ultraschall zurückführen lassen. Aber auch hier besteht die Schwierigkeit der Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag. Aufgrund der bisherigen experimentellen Datenlage gehen die Ultraschallfachgesellschaften davon aus, dass der Nutzen von Ultraschalluntersuchungen höher zu bewerten ist als die möglichen, mechanisch bedingten Risiken (WFUMB 1998b). Dabei wird die Möglichkeit eingeräumt, dass Schädigungen auftreten können, vor allem in der Lunge und im Darmtrakt, diese führen jedoch nicht zu einer dauerhaften Beeinträchtigung.

5.4.1 Lungen- und Kapillarblutungen

Lungenblutungen sind als mechanischer Effekt in der Literatur mit am häufigsten dokumentiert (Child et al. 1990; Hartman et al. 1993; Reaman et al. 1993; Frizzell et al. 1994; Tarantal 1994; Zachary and O'Brien 1995; Dalecki et al. 1995; Holland et al. 1996; Baggs et al. 1996; O'Brein et al. 2000; Fowlkes and Holland 2000). Während die meisten Arbeiten diesen Effekt auf die Bildung von Kavitationen in der luftgefüllten Lunge zurückführten (Child et al. 1990; Holland et al. 1996, Fowlkes and Holland 2000), scheinen andere Hinweise anzudeuten, dass der Effekt der Lungenblutung im Zusammenhang mit anderen mechanischen Eigenschaften des Ultraschalls steht (Dalecki et al. 1995; ECMUS 1999; O'Brein et al. 2000) und unabhängig von transienten Kavitationen ist. Dieser Effekt, der von der WFUMB (1998) als „capillary lung bleeding“ bezeichnet wurde, tritt sofort nach dem Beginn der Beschallung auf und ist unabhängig von der Beschallungsdauer. Der Schwellenwert für die Lungenkapillarblutung liegt bei einer Frequenz von 1 MHz bei 1 MPa (Baggs et al. 1996). Für den Darmtrakt liegt der Schwellenwert bei 2 MPa. Mit steigender Frequenz steigt auch der Schwellenwert für den Schalldruck an, d.h. bei einer höheren Frequenz wird ein höherer Schalldruck benötigt, um den gleichen Effekt hervorzurufen.

Dass die Kapillarblutung möglicherweise nicht durch Kavitationen hervorgerufen wird, zeigt sich auch daran, dass der positive Schalldruck genauso effektiv sein kann wie der negative Schalldruck (Bailey et al. 1996). Für das ultraschallinduzierte Bluten der Kapillargefäße wird vermutet, dass die durch Ultraschall induzierte

Resonanz der Alveolen in der Lunge für die biologische Wirkung verantwortlich sein könnte. Auch ein möglicher Zusammenhang mit der Schallstrahlungskraft und der nichtlinearen Ausbreitung von Schallwellen wird postuliert.

Eine große klinische Relevanz wird der Induktion von Lungenkapillarblutungen beim Fötus durch Ultraschall während der Schwangerschaftsuntersuchung nicht beigemessen, erstens, weil bisher noch keine Kavitationen beim Fötus nachgewiesen wurden, zweitens, weil die Lunge und der Darm des Fötus nicht mit Gas gefüllt sind und drittens, weil die verursachten Schäden durch diagnostischen Ultraschall in luftgefüllten Lungen nur vorübergehend sind (Penney et al. 1993).

Neuere Ergebnisse an Mäuseembryonen zeigen allerdings, dass in der Nähe der Schädelkalotte trotz Abwesenheit von Gasblasen Kapillarblutungen auftreten können (Dalecki et al. 1999). Es wird vermutet, dass nicht-kavitative nicht-thermische Effekte des Ultraschalls für diese Kapillarblutungen verantwortlich sind. Sollte sich dieses Ergebnis bestätigen, so sind auch für den diagnostischen Ultraschall in der Schwangerschaft mechanisch induzierte Kapillarblutungen nicht auszuschließen.

5.4.2 Radikalbildung und physiologische Effekte

Andere biologische Effekte werden nicht direkt auf die mechanische Wirkung des Ultraschalls zurückgeführt, sondern beruhen auf chemischen Reaktionen, die aufgrund der hohen Temperaturen, wie sie bei Kavitationen auftreten können, erst ermöglicht werden. Bei diesen sonochemischen Prozessen ist die Bildung von Radikalen in wässriger Lösung gut dokumentiert (Henglein 1987; Kondo et al. 1988; Suslick 1990).

In einer Reihe von Experimenten konnte nachgewiesen werden, dass die durch Ultraschall induzierte Bildung von Radikalen verantwortlich für Einzelstrang-DNA-Brüche sein kann (Miller et al. 1991; Miller et al. 1995).

Die Hemmung der Enzymaktivität der Alkoholdehydrogenase (Coakley et al. 1973), der Hexokinase (Braginskaya and Zorina 1987) und der Acetylcholin Esterase (Braginskaya et al. 1990) konnte auf die Bildung von Radikalen während einer Beschallung mit Ultraschall zurückgeführt werden. Auch die ultraschallinduzierte Zerstörung von Membranen durch Lipidperoxidation wird auf Radikalbildung zurückgeführt (Jana et al. 1990; Fiorentini 1989).

Die Radikalbildung während einer Ultraschallexposition kann zu einem Abtöten von Zellen in einer Suspension führen (Armour and Corry 1982; Kondo et al. 1988;

Kondo and Kano 1988; Suhr et al. 1994). Durch die Zugabe von Radikalfängern konnte in diesen Experimenten die Anzahl der abgetöteten Zellen während einer Ultraschallexposition deutlich gesenkt werden.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Frage, inwieweit die extrazellulär gebildeten Radikale zu intrazellulären Schädigungen beitragen. Aufgrund der Kurzlebigkeit solcher Radikale in wässriger Lösung ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese die Zellmembran passieren können. Andererseits sind Schäden an Strukturen innerhalb von Zellen beobachtet worden (Suhr et al. 1994). Inwiefern diese Schäden durch Radikale verursacht worden sind oder auf andere mechanische Eigenschaften zurückzuführen sind, muss noch genauer untersucht werden.

Ein anderer Effekt ist die Hemmung der Zellteilung, die für Tumorzellen nachgewiesen werden konnte (Hrazdira et al. 1998). Dabei reagieren besonders die S- und die M-Phase des Zellteilungszyklus' empfindlich gegenüber einer Beschallung (cw-Doppler 0,8 MHz, I(SA) 50-500 mWcm⁻²). Allerdings ist diese Hemmung nur vorübergehend. Welches genau die Ursachen für dieses Phänomen sind, Radikale oder andere Eigenschaften des Ultraschalls, ist noch unklar. Denn auch die thermische Wirkung kann die Zellteilung beeinflussen (Edwards 1995).

Für den Leistungsbereich des diagnostischen Ultraschalls (Schallpulslänge 3µs; I_{SPTA}=240 mW/cm², PFR =1 kHz, Beschallungsdauer 30 min) konnten Mazda et al. (1986) ein vermindertes Wachstum bei Zellkulturen feststellen, welches auf die Bildung von Radikalen zurückgeführt wurde.

Die hier beschriebenen Experimente wurden in einer wässrigen, gashaltigen Lösung durchgeführt. Damit ist die Voraussetzung für die Bildung von Radikalen durch transiente Kavitationen gegeben. Der Schwellenwert für die Entstehung von Kavitationsblasen liegt im Wasser z.B. bei einer Schallpulslänge von 6 µs, einer Frequenz von 1 MHz und einer maximalen Intensität von 8,4 – 140 W/cm² (Crum and Fowlkes 1986). Inwieweit solche Radikalreaktionen auch in einem Gewebeverband auftreten können und wo die Schwelle für die einzelnen Parameter liegt, ist nicht bekannt.

5.4.3 Schädigung der Erbsubstanz durch Ultraschall

Liebeskind et al. (1979b) beschrieben den Austausch von homologen Chromosomenbereichen zwischen den Chromatiden eines Chromosoms (SCE=Sister

Chromatid Exchange) durch die Exposition mit diagnostischem Ultraschall bei menschlichen Lymphozyten. SCE ist ein Indikator für Chromosomenschäden, wobei die biologische Bedeutung unklar ist. Im gleichen Jahr wurde von der gleichen Arbeitsgruppe das gegenteilige Versuchsergebnis veröffentlicht (Liebeskind et al. 1979a). Bis 1984 gab es drei weitere Arbeiten, die über SCE durch Ultraschall berichteten. Allerdings stehen dem 11 Arbeiten gegenüber, die dies nicht bestätigen konnten (Review des U.S. Department of Health and Human Services 1984). Bei diesen älteren Arbeiten wurde der Schalldruck, der eine maßgebliche Größe für die mechanische Wirkung von Ultraschall ist, nicht angegeben. Die Expositionsabschätzung beruhte allein auf Angaben zur Frequenz und zur Ausgangsleistung.

In neueren Studien (Kondo et al. 1993; Miller et al. 1995; Bird 1995) konnte gezeigt werden, dass Ultraschall einen Einfluss auf die Erbsubstanz in lebenden Zellen hat. Dabei lagen die Expositionen bei 2,17 MHz, einem Schalldruck von 0,82 MPa und einer Intensität von ca. $20 \text{ Wcm}^{-2} \text{ I}_{\text{SPTP}}$. Dies entspricht durchaus Expositionen, die bei einer diagnostischen Ultraschalluntersuchung auftreten könnten.

Voraussetzung für die Schädigung von Erbmaterial ist in allen Experimenten die Entstehung von transienten Kavitationen. Erst dadurch wird die Bildung von Radikalen wie Superoxid und dessen Folgeprodukt Wasserstoffperoxid gefördert, die dann die entsprechenden Schädigungen verursachen. Auch bei der Beurteilung des Gefahrenpotentials von DNA-Veränderungen durch Ultraschall bei Embryonen bzw. Föten wird darauf hingewiesen, dass die Bildung von Radikalen bei der Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft aufgrund der fehlenden Kavitationskeime unwahrscheinlich ist. Nicht geklärt ist die Frage, ob auch auf anderen Wegen während einer Ultraschallexposition Radikale entstehen können.

5.5 Synergie von mechanischen und thermischen Eigenschaften des Ultraschalls

Die Wechselwirkung der verschiedenen biologischen Wirkungen des Ultraschalls war bisher nur wenig Gegenstand der Forschung. Möglicherweise sind es aber gerade die Wechselwirkungen, die unter bestimmten Umständen die biologische Wirkung verstärken oder erst hervorrufen.

In einem Experiment von Hynynen (1991) konnte eine signifikante Zunahme von transienten Kavitationen im Muskelgewebe eines Hundes beobachtet werden, wenn

zusätzlich noch eine Erwärmung des Gewebes durch Ultraschall erfolgte. Durch die Erwärmung wurde der Blutfluss verändert, was zum Ausgasen von gelösten Gasen führte. Die dadurch entstehenden Kavitationskeime bewirkten ein vermehrtes Auftreten von transienten Kavitationen.

Miller and Gies (1998) untersuchten ebenfalls die synergistische Beziehung zwischen den thermischen und den mechanischen Eigenschaften des Ultraschalls. Beurteilt wurde dies anhand des Auftretens von Blutungen am Mäusedarm während einer Ultraschallexposition. Die Autoren kamen aufgrund der Ergebnisse zu dem Schluss, dass die (auf optischem Wege beurteilte) thermische und die mechanische Wirkung des Ultraschalls am Darm von Mäusen sich gegenseitig nicht beeinflussen. Es wurde höchstens ein additiver Effekt beobachtet.

Im Gegensatz zu dem Experiment von Hynynen (1991) wurde bei Miller and Gies (1998) die Synergie auf indirektem Wege, anhand von Blutungen am Mäusedarm beurteilt. Hynynen (1991) beobachtet die Entstehung von Kavitationen direkt im Ultraschallfeld.

6 Schädigende Wirkung von Ultraschall bei Beschallung im Uterus

Die meisten Experimente zur Wirkung von Ultraschall auf die Entwicklung von Embryos und Föten sind an kleinen Nagetieren wie Mäusen, Ratten und Meerschweinchen durchgeführt worden. Es wurden jedoch auch Beschallungsexperimente an größeren Säugetieren, wie Schweinen, Makkaken und Schafen, durchgeführt. In einer Reihe dieser Beschallungsexperimente im Uterus wurde eine abnorme Entwicklung der Föten bis hin zum Abort festgestellt (siehe Tabelle 2).

Andere Studien, welche ähnliche Ultraschallexpositionen verwendeten, kamen zu dem Ergebnis, dass die fötale Entwicklung nicht negativ beeinflusst wird (siehe Tabelle 2). Die Aussagekraft mancher dieser Experimente, unabhängig vom Ergebnis, wird allerdings dadurch geschwächt, dass das Schallfeld nicht exakt bestimmt wurde und sich zum Teil auf die Angaben der Gerätehersteller verlassen wurde. Auch wurden zum Teil in den Experimenten die Kontrollen nicht sorgfältig genug behandelt. Dadurch wurden mögliche Confounder nicht berücksichtigt.

O'Brien und Stratmeyer (1975) fanden eine signifikante Gewichtsreduktion bei neugeborenen Ratten, während McClain et al. (1972) bei ähnlicher Exposition weder

einen Einfluss auf das Geburtsgewicht noch auf die Mortalität und Morbidität fanden. Takabayashi et al. (1981) beschallten schwangere Mäuse mit einem gepulsten Ultraschall (2 MHz, $I_{SATA}=500 \text{ mW/cm}^2$; PRF= 150-1000 Hz) und fanden eine gesteigerte Rate an Anomalien. Child et al. (1988) fanden bei gleicher Beschallung kein signifikant häufigeres Auftreten von Abnormalitäten (siehe Tabelle 2). Auch die Ergebnisse von Pizzarello et al. (1978), die ein vermindertes Geburtsgewicht bei Ratten ergaben (1,5 mW I_{SATA} für 5min), konnten Child et al. (1984) mit einer 10fach höheren Exposition nicht reproduzieren.

Der Einfluss des Ultraschalls auf die Entwicklung des Embryos bzw. Fötus beschränkt sich nicht nur auf die makroskopisch sichtbaren Veränderungen, sondern kann auch die Physiologie betreffen. So fanden z.B. Tarantal et al. (1995) bei Föten von Makaken eine Veränderung an den Blutzellen.

Tabelle 2: Ergebnisse von Beschallungsexperimenten zur schädigenden Wirkung von Ultraschall an Tieren von 1970 bis 1996. Berücksichtigt wurden nur die Arbeiten, die während der Recherchen gefunden wurden.

Autoren	Versuchstier	Fehlbildungen/ Retardierungen	Abort	ZNS und Nervensystem	Verhalten
Warwick et al. 1970	Maus	-			
McClain et al. 1972	Ratte	-			
Mannor et al. 1972	Maus	+			
Shoji et al. 1975	Maus	+			
Murai et al. 1975	Ratte	-		+	
O'Brien 1975	Maus	+			
Sikov and Hildebrand 1976	Ratte	+	+		
Sikov et al. 1976	Ratte			+	+
Tachibana et al. 1977	Maus	+		+	
Fry et al. 1978	Maus	+			
Pizzarello et al. 1978	Ratte	+			
Stolzenberg et al. 1980	Maus	+	+		
Takabayashi et al 1981	Maus	+			
Akamatsu 1981	Ratte	+			
Kimmel et al. 1983	Maus	-			
Child et al. 1984	Ratte	-			
Sikov and Pappas 1986	Ratte	+	+		
Kimmel et al. 1989	Maus	-			
Jensh et al. 1989	Ratte			-	
Tarantal and Hendricks 1989a	Makake	+/-	-		+/-
Tarantal and Hendricks 1989b	Makake	+/-	-		+/-
Norton et al. 1991	Ratte			+	
Carnes et al. 1991	Maus	+			
Jensh et al. 1992	Ratte			-	
Fisher et al. 1994	Ratte	-			
Vorhees et al. 1994	Ratte				-
Tarantal et al. 1995	Makake	+/-			
Carnes et al. 1995	Maus	+			
Devi et al. 1995	Maus				+
Suresh et al. 1996	Maus				+

+ = untersuchter Effekt signifikant ($p < 0.05$)

- = untersuchter Effekt nicht signifikant ($p > 0.05$)

+/- = vorübergehender signifikanter Effekt

In den Experimenten wurden in der Regel Expositionen verwendet, die über die Intensitäten, die während einer diagnostischen Beschallung erreicht werden, weit hinausgehen. Eine weitere Einschränkung ist durch die nur bedingte Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tiermodell auf den Menschen gegeben. Viele der Tiermodelle, die zur experimentellen Untersuchung der Wärmeentwicklung durch Ultraschall herangezogen wurden, verfügen über eine durchschnittliche Körpertemperatur, die höher ist als die vom Menschen (WFUMB 1992; Miller et al 1998). Es ist bisher unklar, ob die absolute Temperaturerhöhung oder die erreichte Körpertemperatur maßgebend ist. Eine Temperaturerhöhung um 1,5 °C könnte z.B. bei einer Ratte mit einer durchschnittlichen Körpertemperatur von 38,5 °C einen höheren Effekt haben, als bei einem Menschen mit einer Körperdurchschnittstemperatur 37°C wenn man davon ausgeht, dass die absolute Körpertemperatur entscheidend ist.

Aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Tierexperimente und der damit verbundenen fehlenden Evidenz zur schädigenden Wirkung von Ultraschall bei der Schwangerschaftsuntersuchung, gehen die einzelnen Ultraschallfachgesellschaften (WFUMB, AUIM, EFUMB, ASUM, siehe Tabelle 3) davon aus, dass es bei den zur Zeit in der Schwangerschaftsuntersuchung üblichen Ultraschallexpositionen zu keiner Beeinträchtigung der fötalen Entwicklung kommt.

Da aber auch eine schädigende Wirkung des Ultraschalls bei einer unsachgemäßen Anwendung während der Schwangerschaftsuntersuchung nicht ganz auszuschließen ist und niemand genau weiß, welche Risikosteigerung erreicht werden kann, werden Empfehlungen gegeben, um das vermeintliche Risiko so klein wie möglich zu halten. Die WFUMB (World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology) hat 1991 die Empfehlung ausgesprochen, dass im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft die Temperatur nicht um mehr als 1,5 °C über die normale Körpertemperatur von 37 °C ansteigen sollte (Barnett et al. 1994). Zur Kontrolle dienen dabei die im ODS angezeigten Indizes (TI und MI). Bei Fieber der Mutter sollte, wenn nicht eine dringende Indikation vorliegt, auf die Doppler-Ultraschalluntersuchung ganz verzichtet werden. In der Tabelle 3 sind die einzelnen Empfehlungen/Richtlinien nochmals kurz dargestellt.

Tabelle 3: Statements, Grenzwerte, Richtlinien und Empfehlungen einzelner Ultraschall-fachgesellschaften und Behörden.

<i>Statements/Grenzwerte/Richtlinien/Empfehlungen</i>	
FDA Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services (1993)	
Exposition	Der Expositionsgrenzwerte bei einer Ultraschallexposition während einer schwangerschaftsdiagnostischen Untersuchung liegen bei $I_{SPTA}=720 \text{ mW}$ für Geräte mit ODS und bei $I_{SPTA}= 93 \text{ mW/m}^2$ für Geräte ohne ODS. Die Spitzenintensität (I_{SPPA}) wurde auf 190 W/m^2 begrenzt.
Thermische Wirkung	Die FDA hat keine Regulierung getroffen hinsichtlich der thermischen Belastung. Eine Empfehlung geht davon aus, dass der TI kleiner als 6 sein sollte.
Nicht thermische Wirkung	Die FDA hat keine Regulierung getroffen hinsichtlich der nicht-thermischen Belastung. Die FDA empfiehlt, dass der MI kleiner als 1,9 sein sollte bei einer Schwangerschaftsuntersuchung.
Sonstiges	Keine besonderen Empfehlungen
IEC International Electrotechnical Commission	
Exposition	IEC Norm zur Deklaration der Parameter des Ultraschallfeldes und Ultraschalldiagnosesystemen. Diese Parameter müssen bei Geräten angegeben werden, bei denen $P \geq 1 \text{ MPa}$, $I_{ob} \geq 20 \text{ mW/cm}^2$ und $I_{SPTA} \geq 100 \text{ mW/cm}^2$ sind.
Thermische Wirkung	Die Empfehlung für einen thermischen Grenzwert bei Doppler, Farbdoppler und fetomaternalen Anwendungen beträgt 10 J/min (Ultraschall in der Medizin 1999 Heft Nr.20: Biologische Sicherheit –Ultraschallfelder).
Nicht thermische Wirkung	Keine besonderen Empfehlungen
Sonstiges	Für alle Geräte und Sonden, bei denen in Abhängigkeit von der Anwendung ein Temperaturanstieg von $4 \text{ }^\circ\text{C}$ und ein Kavitationsdruck von 4 MPa unter "worst case" Bedingungen erreicht wird, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, die Warnhinweise auf dem Monitor zu beachten. Bei Klasse A Geräten, die unter die Norm fallen kann die Expositionszeit bis zu 15 Minuten betragen ohne Bedenken für die Sicherheit des Patienten und unabhängig von der Untersuchungsart.

Statements/Grenzwerte/Richtlinien/Empfehlungen

AIUM American Institute of Ultrasound in Medicine

Exposition	Der Expositionsgrenzwerte bei einer Ultraschallexposition während einer schwangerschaftsdiagnostischen Untersuchung liegen bei $I_{SPTA}=720$ mW für Geräte mit ODS und bei $I_{SPTA}= 93$ mW/m ² für Geräte ohne ODS.
Thermische Wirkung	Es ist zu beachten das an dem von der FDA gesetzten Limit von $I_{SPTA}=720$ mW/cm ² die Temperatur 2 °C überschritten werden kann..
Nicht thermische Wirkung	Der Schwellenwert für die Exposition von Lungen liegt bei MI=0,3.
Sonstiges	Die Evidenz der bisherigen epidemiologischen Studien ist nicht ausreichend, um eine schädigende Wirkung des diagnostischen Ultraschalls zu beweisen. Die nichtmedizinische Nutzung von Ultraschallgeräten während der Schwangerschaft ist grundsätzlich abzulehnen.

ASUM The Australasian Society for Ultrasound in Medicine

Exposition	Die Beurteilung, inwieweit die Exposition gefährlich ist, liegt in den Händen des Anwenders. Die Beurteilung der Gefährdung sollte anhand der ODS-Werte erfolgen.
Thermische Wirkung	Durch eine minimale Beschallungszeit soll das Risiko einer Erwärmung minimiert werden. Bei Fieber ist bei Doppleruntersuchungen mit einer zusätzlichen Gefährdung des Fötus oder Embryos zu rechnen.
Nicht thermische Wirkung	In Gegenwart von Kontrastmittel sollte das Verhältnis von Risiko zum Nutzen abgewogen werden. Um mechanische Wirkungen zu vermeiden, sollte die Exposition so niedrig wie möglich gewählt werden.
Sonstiges	Bildgebende Verfahren sollten nur von ausgebildeten Anwendern verwendet werden. Bei Doppleruntersuchungen sollte mit den niedrigsten für die Untersuchung möglichen Expositionen gearbeitet werden, vor allem dann, wenn Knochen und Gaseinschlüsse im Schallfeld liegen.

<i>Statements/Grenzwerte/Richtlinien/Empfehlungen</i>	
EFSUMB Europa Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology	
<i>Exposition</i>	Keine besonderen Empfehlungen
<i>Thermische Wirkung</i>	Keine besondere Empfehlung
<i>Nicht thermische Wirkung</i>	Keine besonderen Empfehlungen
<i>Sonstiges</i>	Aufgrund des mangelnden Wissens hinsichtlich der Wirkung von Ultraschall ist während der Frühschwangerschaft im ersten Trimenon besondere Vorsicht bei der transvaginalen Ultraschalluntersuchung geboten.
WFUMB World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology	
<i>Exposition</i>	Keine besonderen Empfehlungen
<i>Thermische Wirkung</i>	Bei einem Temperaturanstieg von $< 1,5^{\circ}\text{C}$ während einer Ultraschalluntersuchung und einer Körpertemperatur von 38°C besteht keine Gefahr. Ultraschalluntersuchungen bei einer Schwangerschaft, die einen Temperaturanstieg von 4°C für 5 min zulassen, bedeuten eine potenzielle Gefährdung für den Embryo bzw. Fötus.
<i>Nicht thermische Wirkung</i>	Wenn Gasblasen oder Kontrastmittel sich im Schallfeld befinden, sollte die Exposition, die notwendig ist um die Informationen zu erhalten, so niedrig und so kurz wie möglich ausfallen.
<i>Sonstiges</i>	Für die bildgebenden Verfahren besteht keine Kontraindikation aufgrund einer mechanischen Wirkung, solange keine Gasblasen vorhanden sind. Bei einer Doppleruntersuchung sollte die niedrigste Exposition gewählt werden, die gebraucht wird, um die notwendigen Informationen zu erhalten. Dabei sollte die Zeit, in der der Schall durch einen Punkt im Körper geht, minimiert werden.

7 Epidemiologie zur Schädigung durch Ultraschall

Angesichts der Laborexperimente, die einen negativen Effekt auf die Entwicklung von Embryonen und Föten bei Tieren nachgewiesen haben, ist es naheliegend, das Auftreten dieser Effekte auch in der Bevölkerung zu untersuchen. Seit etwa 30 Jahren wird Ultraschall in der Schwangerschaftsdiagnostik verwendet. In dieser Zeit wurden verschiedene Fall- Kontrollstudien und Erhebungen, die sich direkt oder

indirekt mit der schädigenden Wirkung von diagnostischem Ultraschall befassten, durchgeführt. Diese Studien wurden in einer Reihe von Reviews zusammengefasst und bewertet (Scheidt and Lundin 1977; Brent et al. 1991; Salvesen and Eik-Nes 1995; Vogel 1996; Ziskin 1999; Salvesen 1999). Um Wiederholungen zu vermeiden, wird in der folgenden Zusammenfassung nur kurz in chronologischer Reihenfolge auf die einzelnen Studien eingegangen.

7.1 Fall-Kontrollstudien und epidemiologische Arbeiten bis einschließlich 1980

Die erste Untersuchung, die sich mit dem Einfluss von Ultraschall auf das Outcome von Schwangerschaften beim Menschen befasste, war die Studie von Bernstine (1969). Es wurden 720 Föten im Uterus mit einem 6-MHz Doppler beschallt, wobei eine Ausgangsintensität von 20-30 mWcm⁻² verwendet wurde. Das Resultat des Follow-ups unmittelbar nach der Geburt war, dass es keinen Unterschied im Outcome zwischen den beschallten und nicht-beschallten Kindern gab.

In einer retrospektiven Studie mit Daten aus Registern in den Vereinigten Staaten, Schweden und Schottland konnten Helman et al. (1970) kein gehäuftes Auftreten von kongenitalen Anomalien feststellen. Allerdings wurde festgestellt, dass in der beschallten Gruppe die Rate der fetalen Anomalien signifikant niedriger war als in der Kontrolle. Die Interpretation dieses Ergebnisses ist schwierig, da die exponierte Gruppe und die nicht exponierte Gruppe aus unterschiedlichen Quellen (Registern) stammten und sie daher nicht unbedingt vergleichbar waren. Somit ist es durchaus denkbar, dass z.B. die Anzahl der induzierten Aborte in den verschiedenen Ländern, aus denen die Daten stammten, aufgrund der Diagnose einer Anomalie unterschiedlich ist. Dies hätte dann die Anzahl der Anomalien bei den Lebendgeborenen der beschallten Gruppe verringert.

1971 kamen zwei Studien, die allerdings nur geringe Fallzahlen aufwiesen, zu dem Ergebnis, dass Ultraschall keinen negativen Einfluss auf den Fötus hat (Abdulla et al. 1971; Serr et al. 1971).

Auch in einer kleinen, ungarischen Follow-up Studie an 171 Kindern im Alter von sechs Monaten bis zu sechs Jahren wurden keine Anomalien gegenüber der nicht-beschallten Kontrolle festgestellt (Falus et al. 1972; Koranyi et al. 1972).

Aus dem gleichen Jahr datiert eine Studie an 10 Müttern und deren Kindern, bei denen ebenfalls keine negative Wirkung von Ultraschall nachgewiesen werden konnte (Watts and Stewart 1972).

In fünf Studien aus den 70er Jahren, die sich mit chromosomalen Anomalien bei Ultraschall-exponierten Föten befassten, kamen verschiedene Studien zu dem Ergebnis, dass die Ultraschallexposition im Uterus keine nachweisbaren DNA-Schäden verursacht (Ikeuchi et al. 1973; Abdulla et al. 1971; Falus et al. 1972; Koranyi et al. 1972; Watts and Stewart 1972).

Tabelle 4: Epidemiologische Studien von 1969 bis einschließlich 1980

Studie	Land	Studientyp	Umfang	Outcome	Resultat
Bernstine 1969	USA	Kohortenstudie	720	Allgemeine Fehlbildungen	Negativ
Hellman et al. 1970	USA, Schweden Schottland	Retrospektive Kohortenstudie	1114	Kongenitale Fehlbildungen	Positiv
Abdulla et al. 1971	Großbritannien	Kohortenstudie	35	Chromosomen Anomalien	Negativ
Serr et al. 1971	Großbritannien	Kohortenstudie	150	Allgemeine Fehlbildungen	Negativ
Falus et al. 1972, Koranyi et al. 1972	Ungarn	Kohortenstudie	171	Kongenitale, physische, chromosomale Anomalien	Negativ
Watts and Stewart 1972	Großbritannien	Kohortenstudie	10	Chromosomen Anomalien	Negativ
Ikeuchi et al 1973	Japan	Kohortenstudie	98	Chromosomen Anomalien	Negativ
Scheidt et al 1978	USA/Denver	Kohortenstudie	1907	Reflexe zusammen mit einer Amniozentese	Positiv
Lyons and Coggrave-Toms 1979	Kanada	Kohortenstudie	2428/500	Allgemeinzustand	Negativ

Positiv = signifikant ($p < 0.05$)

Negativ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

In einem einjährigen Follow-up wurden 1907 Kinder daraufhin untersucht, ob die Amniozentese und die Ultraschallexposition einen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder hatte. Dabei wurden 123 unterschiedliche Variablen erfasst und untersucht (Scheidt et al. 1978). Bei der Untersuchung des Einflusses der Variablen „Ultraschalluntersuchung“ wurden signifikante Unterschiede im Bezug auf Reflexreaktionen zwischen den Gruppen mit Amniozentese und zusätzlicher Ultraschallexposition und der Gruppe der Kinder ohne Amniozentese und ohne eine zusätzliche Ultraschallexposition festgestellt (Scheidt et al. 1978). Da aber kein Unterschied bestand zwischen der Gruppe mit Amniozentese ohne zusätzlichen Ultraschall und der Gruppe mit Amniozentese und mit zusätzlichem Ultraschall, ist

es nicht möglich, den Befund auf die Ultraschallexposition alleine zurückzuführen, zumal der exakte Zeitpunkt und die Dosis der Ultraschallexposition nicht mehr nachvollzogen werden konnten.

In einer großen Studie in Kanada wurden 10000 schwangere, ultraschall-exponierte Frauen identifiziert. In einem ersten Follow-up wurden 2428 Kinder untersucht und mit 500 Kontrollen verglichen (Lyons and Coggrave-Toms 1979). Es wurde keine gesteigerte Inzidenz von kongenitalen Fehlbildungen, Chromosomenanomalien, Sprech- oder Hörschwierigkeiten, Entwicklungsstörungen oder Tumoren gefunden. Der gleiche Datensatz wurde nochmals verwendet, um den Einfluss des Ultraschalls auf die weitere Entwicklung der Kinder zu untersuchen (Lyons et al. 1988). Auch hier wurden keine Effekte nachgewiesen, die auf den Ultraschall zurückzuführen waren.

7.2 Epidemiologische Arbeiten von 1981 bis einschließlich 1990

Moore et al. (1982, 1988) untersuchten retrospektiv in einer 2135 Geburten umfassenden Kohortenstudie das Geburtsgewicht. Die Daten für die Analyse stammten aus den Jahren 1968 und 1972. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass das durchschnittliche Geburtsgewicht in der mit Ultraschall beschallten Gruppe niedriger ausfiel als in der unbeschallten bzw. weniger beschallten Gruppe. Der Unterschied betrug 41 g ($p < 0.05$). Aufgrund von Unzulänglichkeiten des Datensatzes, die auch die Autoren bemängelten, sollte dieses Ergebnis allerdings mit einiger Vorsicht betrachtet werden. Zwischen der Erhebung der Daten und der Auswertung lagen mehrere Jahre und es lagen keine Informationen über den Grund der Beschallung vor. Die Größe und das Gewicht der Eltern sowie der Raucherstatus der Mutter wurden nicht miterhoben.

Auf Grundlage der gleichen Datenerhebung (mit den gleichen Unzulänglichkeiten) untersuchten Stark et al. (1984) an einer Population von 425 beschallten Kindern ebenfalls das Geburtsgewicht und kamen zu einem anderen Ergebnis. Es wurde kein Unterschied im Geburtsgewicht zwischen den beschallten und nichtbeschallten Kindern festgestellt.

Im Gegensatz zu Moore et al. (1988) fanden Waldenström et al. (1988) sogar eine signifikante Erhöhung des Geburtsgewichts durch eine häufigere Ultraschallexposition während der Schwangerschaft. Bei den untersuchten Schwangerschaften handelte es sich um normale Nichtrisikoschwangerschaften.

Dieses Ergebnis wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass die Frauen, die öfter Ultraschalluntersuchungen in Anspruch nahmen, über ein höheres Gesundheitsbewusstsein verfügten und daher (weitere) positiv auf das Geburtsgewicht wirkende Einflüsse in dieser Gruppe häufiger auftraten.

In drei weiteren Studien aus skandinavischen Ländern mit relativ großen Studienpopulationen von Bakketeig et al. (1984), Eik-Nes et al. (1984) und Saari-Kemppainen et al. (1990) wurde ebenfalls das Geburtsgewicht untersucht. In all diesen Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und der Ultraschallexposition festgestellt werden.

In einem Follow-up von Lycons et al. (1988) wurde 6 Jahre nach der Geburt untersucht, ob die Ultraschallexposition, das Geburtsgewicht, der Kopfumfang und die Körpergröße die Entwicklung des Kindes beeinflusst hatten. Es wurden keine signifikanten Entwicklungsunterschiede zwischen den beschallten und nichtbeschallten Kindern festgestellt.

Tabelle 5: Epidemiologische Studien von 1981 bis 1990.

<i>Quelle</i>	<i>Land</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Umfang</i>	<i>Outcome</i>	<i>Resultat</i>
Moor et al 1982, 1988	USA	Retrospektive Kohortenstudie	2129	Geburtsgewicht	Positiv
Stark et al. 1984	USA/Denver	Retrospektive Kohortenstudie	806	Geburtsgewicht	Negativ
Eik-Nes et al. 1984	Norwegen	Retrospektive Kohortenstudie	1628	Geburtsgewicht	Negativ
Cartwright et al. 1984	Großbritannien /Leeds	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	555/1110	Krebsrisiko und Leukämie	Negativ
Wilson and Waterhouse 1984	Großbritannien	Retrospektive Fall- Kontrollstudie	1731/1731	Krebsrisiko und Leukämie	Negativ
Lyons et al. 1988	Kanada	Follow-up	298	Geburtsgewicht	Negativ
Bakketeig et al. 1987	Norwegen	Retrospektive Kohortenstudie	1017	Geburtsgewicht	Negativ
Waldenström et al. 1988	Schweden	Retrospektive Kohortenstudie	4997	Geburtsgewicht	Positiv
Taskinen et al. 1990	Finnland	Fall-Kontrollstudie	205/483	Abort	Positiv /Negativ
Saari-Kemppainen et al. 1990	Finnland	Retrospektive Kohortenstudie	9310	Geburtsgewicht	Negativ

Positiv = signifikant ($p < 0.05$)

Negativ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

Die Studie von Taskinen et al. (1990) untersuchte im Gegensatz zu den anderen Studien zur Ultraschallexposition in der Schwangerschaftsdiagnostik eine andere Art der Exposition. In dieser Studie wurde untersucht, ob der häufige Umgang mit therapeutischem Ultraschall bei weiblichen schwangeren Physiotherapeuten einen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft hatte. Untersucht wurden der

spontane Abort und kongenitale Fehlbildungen. Die Autoren fanden ein dreifach gesteigertes Risiko für einen spontanen Abort nach der zehnten Schwangerschaftswoche, wenn während der Arbeit mit Ultraschall und Schockwellen gearbeitet wurde. Allerdings war dieses Ergebnis unter Einbeziehung von miterhobenen Counfoundern nicht mehr signifikant.

In zwei retrospektiven Fall-Kontrollstudien im Jahre 1984 wurde untersucht, inwieweit eine Ultraschallexposition während der Schwangerschaft das Risiko der Kinder, an Krebs zu erkranken, verändert. Dabei wurde Leukämie nochmals gesondert untersucht. (Wilson and Waterhouse 1984, Cartwright et al. 1984). Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass durch eine Ultraschallexposition das Risiko, an Krebs oder an Leukämie zu erkranken, durch eine häufigere Ultraschallexposition nicht ansteigt.

7.3 Epidemiologische Arbeiten von 1991 einschließlich bis Januar 2001

Davis et al. (1992) untersuchten in einer Fall-Kontrollstudie den Einfluss von Doppleruntersuchungen auf den Ausgang der Schwangerschaft. Die Autoren konnten nur eine leicht *erhöhte Rate der Totgeburten* (17 vs 7, OR 2.4, 95% KI 1.00-5.76) in der mit Doppler untersuchten Gruppe feststellen. Andere untersuchte Outcomes waren nicht signifikant.

Das Ziel der RADIUS Studie (Ewigman et al. 1993) und der NEWNHAM Studie (Newnham et al. 1993) war es, festzustellen, ob die Ultraschall- und Doppleruntersuchungen einen salutogenen Effekt auf den Verlauf der Schwangerschaft hatten. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Ultraschalluntersuchungen sich weder förderlich noch hinderlich auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Säuglings und der Mutter auswirkten. Im Rahmen dieser Studien wurde auch das Geburtsgewicht der beiden Gruppen verglichen.

Während die RADIUS Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen beschallten und nicht bis wenig beschallten Föten fand, stellten Newnham et al. (1993) signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Beschallung zwischen den schweren und den leichten Kindern fest ($p < 0,006$). Allerdings betrug der ermittelte Gewichtsunterschied zwischen den beiden Gruppen nur 25 g. In beiden Studien gehörte das Geburtsgewicht nicht zu den vorher formulierten Studienzielen.

In der Studie von Campbell et al. (1993) wurden Kinder zwischen 2-4 Jahren untersucht, die in der Sprachentwicklung zurückgeblieben waren. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Kindern mit altersentsprechender Sprachentwicklung ergab, dass die erste Gruppe häufiger während der Schwangerschaft der Mutter mit Ultraschall untersucht wurde. Eine Schwäche dieser Fall-Kontrollstudie ist, dass die Exposition mit Ultraschall nicht genau bestimmt werden konnte. Die Autoren verwendeten für die Analyse medizinische Aufzeichnungen, die zum Teil älter als fünf Jahre waren. In diesen Aufzeichnungen waren keine Informationen über die Art der Ultraschalluntersuchung, über die Dauer und über den Zeitpunkt der Exposition zu finden.

In einer umfangreicheren norwegischen Kohortenstudie konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden (Salvesen et al. 1994). Die Expositionsdaten für den norwegischen Follow-up stammten aus den Jahren 1979-1981. Aus dem gleichen Datensatz resultieren auch die Ergebnisse zu Lernschwierigkeiten bei 8-9 Jahre alten Schülern und zur Linkshändigkeit. Während sich kein Unterschied in der Lernfähigkeit der 8-9 jährigen Schulkinder ergab (Salvesen et al. 1992), konnte ein vermehrtes Auftreten von Linkshändigkeit bei den mit Ultraschall exponierten männlichen Kindern festgestellt werden (Salvesen et al. 1993).

Ende der neunziger Jahre wurden die Ergebnisse einer schwedischen Follow-up Studie veröffentlicht (Kieler et al. 1997; Kieler et al. 1998a; Kieler et al. 1998b). Diese Studien untersuchten Ultraschallexpositionen aus den Jahren 1985-1987. Es wurden durch Fragebögen das Wachstum, Sehkraft und Hörvermögen (Kieler et al. 1997), die neurologische Entwicklung (Kieler et al. 1998a) und die Linkshändigkeit bei männlichen Kindern (Kieler et al. 1998b) überprüft. In allen drei Studien wurden keine signifikanten negativen Einflüsse des Ultraschalls auf die Entwicklung der Kinder festgestellt.

Tabelle 6: Epidemiologische Studien von 1991 bis 2000.

<i>Quelle</i>	<i>Land</i>	<i>Studientyp</i>	<i>Fälle</i>	<i>Outcome</i>	<i>Resultat</i>
Davis et al. 1992	Großbritannien	Fall-Kontrollstudie	1246/1229	Totgeburten	Positiv
Ewigman et al. 1993	USA	Retrospektive Kohortenstudie	15530	Geburtsgewicht	Negativ
Newnham et al. 1993	USA	Retrospektive Kohortenstudie	2834	Geburtsgewicht	Positiv/negativ
Campbell et al. 1993	USA	Fall-Kontrollstudie	1524	Sprachentwicklung	Positiv
Salvesen et al. 1992	Norwegen	Retrospektive Kohortenstudie	2161	Lernschwierigkeit	Negativ
Salvesen et al. 1993	Norwegen	Retrospektive Kohortenstudie	1663	Linkshändigkeit bei männlichen Kindern	Positiv
Grisso et al. 1994	USA/Florida	Fall-Kontrollstudie	2149/10397	Geburtsgewicht	Negativ
Salvesen et al. 1994	Norwegen	Retrospektive Kohortenstudie	2161	Sprachentwicklung	Negativ
Shu et al. 1994	Shanghai /China	Fall-Kontrollstudie	642/642	Krebsrisiko	Negativ
Sorahan et al. 1995	Großbritannien /Oxford	Fall-Kontrollstudie	520/520	Krebsrisiko	Negativ
Kieler et al. 1997	Schweden	Retrospektive Kohortenstudie	3265	Wachstum, Sehkraft, Gehörsinn	Negativ
Kieler et al. 1998a	Schweden	Retrospektive Kohortenstudie	3265	Neurologische Entwicklung	Negativ
Kieler et al. 1998b	Schweden	Retrospektive Kohortenstudie	3265	Linkshändigkeit	Negativ
Naumburg et al. 2000	Schweden	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	650/650	Krebsrisiko, Leukämie	Negativ

Positiv = signifikant ($p < 0.05$)

Negativ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

In den neunziger Jahren wurden drei Fall-Kontrollstudien zum Krebsrisiko nach Ultraschallexposition durchgeführt (Shu et al. 1994; Sorahan et al. 1995; Naumburg et al. 2000). In allen drei Studien konnte kein erhöhtes Krebsrisiko bei Kindern durch die Ultraschallexposition während der Schwangerschaft der Mutter nachgewiesen werden. In der Studie von Shu et al. (1994) wurde neben der Ultraschallexposition auch die Belastung mit Röntgenstrahlen betrachtet. In dieser Studie war das Krebsrisiko bis zum 5. Lebensjahr für die exponierten (beschallten) Kinder reduziert. (OR=0.5 95% KI=0.3-0.9). Allerdings beruhte die Erhebung der Exposition auf einer Befragung der Eltern, so dass eine Fehlinterpretation der Exposition nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Fall-Kontrollstudie von Naumburg et al. (2000), in der ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eine Krebserkrankung festgestellt wurde, beruht trotz des neueren

Publikationsdatums auf Expositionen aus den Jahren von 1973 bis 1989 und entspricht damit nicht den heute üblichen Ultraschallexpositionen.

7.4 Abschließende Bemerkungen zur Epidemiologie

Viele der Fachgesellschaften stützen sich in ihren Sicherheitsstatements auf die Beobachtung, dass in den letzten 30 Jahren bei der Sonographie beim Menschen keine negativen Bioeffekte aufgetreten sind. Aufgrund dieser Beobachtung sei eine Gefährdung des werdenden Lebens bei Einhaltung der bestehenden Sicherheitsbestimmungen nicht gegeben. Diese Aussage beruht allerdings auf „Erfahrungen“ und darauf, dass bisher noch kein schlüssiger Nachweis erbracht worden ist, dass diagnostischer Ultraschall während der Schwangerschaft zu Schäden führen kann.

Von den aufgeführten 33 Studien kommen nur 8 zu dem Ergebnis, dass die Ultraschallexposition während der Schwangerschaft einen Effekt auf die Neugeborenen hat. Linkshändigkeit und die Reduktion des Geburtsgewichtes um 25g sind dabei nicht als Effekte mit Krankheitswert zu werten. Demgegenüber stehen 25 Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, die keinen statistisch signifikanten Effekt nachweisen konnten. Eine abschließende Bewertung wird erschwert, da die bisher gefundenen Ergebnisse, die auf eine negative Wirkung von Ultraschall hinweisen, sich voneinander unterscheiden und bisher nicht reproduziert wurden. Ausgehend von diesem epidemiologischen Sachverhalt spricht vieles dafür, dass diagnostischer Ultraschall keine Schäden verursacht.

Die Aussagekraft der bisher durchgeführten epidemiologischen Studien zur Bewertung der heute üblichen Ultraschallexposition während der Schwangerschaft ist aus folgenden Gründen begrenzt:

1. In einer Vielzahl von Tierexperimenten wurde die schädigende Wirkung von diagnostischem Ultraschall nachgewiesen. Ultraschall kann unter bestimmten Bedingungen eine biologische Wirkung haben. Diese Eigenschaften des Ultraschalls werden auch gezielt eingesetzt in der Therapie und Chirurgie. Somit kann auch eine schädigende Wirkung beim Menschen von vornherein nicht ausgeschlossen werden.
2. Die bisher durchgeführten epidemiologischen Studien geben aufgrund methodischer Mängel bei der Planung, Durchführung und Auswertung keine klare Antwort auf die Frage, ob diagnostischer Ultraschall schädigende

Wirkungen hat. (Reviews: Brent et al. 1991; Salvesen and Eik-Nes 1995; Vogel 1996; Ziskin 1999; Salvesen 1999). Die häufigsten Kritikpunkte sind:

- a) Die Dauer, der Zeitpunkt, die Dosis und die Art der Ultraschallexposition konnten in vielen Studien nicht exakt bestimmt werden.
 - b) Mögliche Counfounder, wie z.B. Rauchen, Aborte, sozialer Status, wurden oder konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht berücksichtigt werden.
 - c) Bei einigen Studien gehörte die schädigende Wirkung des Ultraschalls nicht zu den ursprünglich formulierten Studienhypothesen. Diese *post hoc* Studien sind daher vom Studiendesign nicht geeignet, die Frage nach der schädigenden Wirkung von Ultraschall inferenzstatistisch zu beantworten.
 - d) In vielen Studien standen keine geeigneten, nicht-beschallten Kontrollen zur Verfügung, da die meisten Kinder in den Industrieländern während der Schwangerschaft der Mutter mit Ultraschall untersucht wurden.
 - e) Die Fallzahlen sind in einzelnen Studien zu klein, um eine gesicherte Aussage treffen zu können.
3. Die meisten der Studien beziehen sich auf Expositionen die mit Ultraschallgeräten appliziert wurden, die heute nicht mehr im Gebrauch sind. Dies gilt auch für die Studien die in den letzten Jahren publiziert wurden (Kieler et al. 1997, 1998a ,1998b, Naumburg et al. 2000). Dabei haben die Leistung der Geräte sowie die Variabilität der Schallfelder und die verwendeten Ultraschallverfahren in den letzten Jahren stetig zugenommen (Duck und Martin 1991; Henderson et al. 1995).

Aufgrund der vorliegenden Kenntnisse zu den Bioeffekten und zur Epidemiologie des Ultraschalls und angesichts des Leistungsspektrums der heute verwendeten Ultraschalldiagnosegeräte kann die Aussage „Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft sind sicher“ nicht getroffen werden. Es erscheint deshalb vielmehr notwendig, auf Grund der unzureichenden und heute nicht mehr aktuellen epidemiologischen Forschungsergebnisse, im Interesse des Anwenders und des Leistungsempfängers, hier mehr Klarheit zu schaffen.

Nachtrag zur Literaturübersicht

Im Jahr 2001, wurden die Ergebnisse einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie veröffentlicht (Kieler, H.; Cnattingius, S.; Haglund, B.; Palmgren, J. and Axelsson, O. *Sinistrality a side-effect of prenatal sonography: a comparative study of young men. Epidemiology. 2001 Nov;12(6):618-23.*). In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Ultraschalluntersuchung einen Einfluss auf die spätere Händigkeit hat. Es wurden 6858 männliche Soldaten, die während der Schwangerschaft der Mutter mit Ultraschall untersucht wurden, mit 172537 nicht exponierten Soldaten gleichen Alters verglichen. Die Händigkeit wurde anhand eines speziellen Kriterienkatalogs bestimmt. Das Ergebnis war, dass diejenigen, die in dem Zeitraum von 1976 bis 1978 während der Schwangerschaft der Mutter mit Ultraschall untersucht wurden, ein erhöhtes Risiko für eine tendenzielle Linkshändigkeit hatten (OD = 1.32, 95% KI = 1.16 to 1.51). Die Forscher schlossen daraus, dass Ultraschall möglicherweise eine Wirkung auf die Entwicklung des fetalen Gehirns hat. Zu beachten ist, dass diese Studie sich auf eine Ultraschallexposition bezieht, die 33 Jahre zurückliegt und dass das Leistungsniveau der damals verwendeten Ultraschallgeräte wesentlich niedriger ist als bei den heute eingesetzten Ultraschallgeräten.

8 Literatur

- Abbott, J.G. (1999) Rationale and derivation of MI and TI – A Review. *Ultrasound Med. Biol.* 25(3):431-441
- Abdulla, U.; Dewhurst, C.J.; Campbell, S.; Talbert, D.; Lucas, M. and Mullarkey, M. (1971) Effect of diagnostic ultrasound on maternal and fetal chromosomes. *Lancet.* 2(7729):829-831
- AIUM, American Institute of Ultrasound in Medicine (1993) *Bioeffects & Safety of Diagnostic Ultrasound*, Laurel, M.D. 1993
- Akamatsu N. (1981)[Ultrasound irradiation effects on pre-implantation embryos (author's transl)]. [Japanese] *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica.* 33(7):969-978
- Angles, J.M.; Walsh, D.A.; Li, K.; Barnett, S.B.; and Edwards, M.J. (1990) Effects of pulsed ultrasound and temperature on the development of rat embryos in culture. *Teratology.* 42(3):285-93.
- Armour, E.P. and Corry, P.M. (1982) Cytotoxic effects of ultrasound in vitro dependence on gas content, frequency, radical scavengers, and attachment. *Radiation Research* 89(2):369-380
- Arora, K.L.; Cohen, B.J. and Beaudoin, A.R. (1979). Fetal and placental responses to artificially induced hyperthermia in rats. *Teratology.* 19(2):251-259.
- AIUM (1993) American Institute of Ultrasound in Medicine statements on clinical safety. Laurel (MD), The Institute
- AIUM/NEMA (1998) Standard for real-time display of thermal and mechanical acoustic indices on diagnostic ultrasound equipment. Laurel, MD: AIUM

- Baggs, R.; Penney, D. P.; Cox, C.; Child, S. Z.; Raeman, C. H. and Dalecki, D. and Carstensen, E. L (1996) Thresholds for ultrasonically induced lung hemorrhage in neonatal swine. *Ultrasound Med. Bio.* 22(1):119-128
- Bailey, M.R.; Dalecki, D.; Child, S.Z.; Raeman, C.H.; Penney, D.P.; Blackstock, D.T. and Carstensen, E.L. (1996) Bioeffects of positive and negative acoustic pressures in vivo. *Journal of the Acoustical Society of America.* 100(6):3941-3946
- Bakketeig, L.S.; Eik-Nes, S.H.; Jacobsen, G.; Ulstein. M.K.; Brodtkorb, C.J.; Balstad, P.; Eriksen, B. C. and Jorgensen, N.P. (1984) Randomised controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *Lancet.* 2(8396):207-11
- Barnett, S.B. (1998) Update on thermal bioeffects issues. (1998) *Ultrasound in Med & Biol.* 24: Supplement, S1-S10
- Barnett, S.B. (2000) Biophysical Aspects of diagnostic ultrasound. *Ultrasound in Med. & Biol* 26 Supplement I: S68-S70
- Barnett, S.B.; Kossoff, G. and Edwards, M.J. (1994) Is diagnostic ultrasound safe? Current international consensus on the thermal mechanism. *The medical Journal of Australia* 160: 33-37
- Barnett, S.B.; Rott, H.-D.; Ter Haar, G.R.; Ziskin, M.C. and Maeda K. (1997) The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med. Bio* 23(6): 805-812
- Barnett, S.B.; Walsh, D.A. and Angles, JA. (1990) Novel approach to evaluate the interaction of pulsed ultrasound with embryonic development. *Ultrasonic.* 28(3):166-70.
- Barnett, S.B.; ter Haar, G.R.; Ziskin, M.C.; Rott, H.; Duck, F.A.; Maeda, K. (2000) International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol.* 26(3): 355-366
- Beißner, K. (1998) Ultraschall-Ringvergleich nach IEC 1157 im Anschluß an das 117. PTB-Seminar. PTB-Bericht MA-58, Pysikalisch-Technische Bundesanstalt Braunschweig
- Bernstine, R.L: (1969) Safety studies with ultrasonic Doppler technique: A clinical follow-up of patients and tissue culture study. *Obstet Gynecol.* 34: 707-709
- Billinson, M.R. (1970) Prematurity and low birth weight litters: a mechanism elicited by thermal stress. *Am J Obstet Gynecol.* 108(6):970-974
- Bird, N. C.; Stephenson, T. J.; Ross, B. and Johnson, A. G. (1995) Effects of piezoelectric lithotripsy on human DNA *Ultrasound Med Biol.* 21(3): 399-403
- Bly S.H.; Vlahovich S.; Mabee P.R. and Hussey, R.G. (1992) Computed estimates of maximum temperature elevations in fetal tissues during transabdominal pulsed Doppler examinations. *Ultrasound Med. Biol.* 18(4):389-397
- Bosward, K.L.; Barnett, S.B.; Wood, A.K.; Edwards, M.J. and Kossoff, G (1993). Heating of guinea-pig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 19(5):415-424
- Braginskaya, F.I. and Zorina, O.M.(1987) Comparative study on the therapeutic ultrasound effects on erythrocyte membrane-bound and free acetylcholinesterase. *Radiation & Environmental Biophysics.* 26(3):239-249
- Braginskaya, F.I.; Zaitzeva, E.A.; Zorina, O.M.; Poltorak, O.M.; Chukrai, E.S. and Dunn, F. (1990) Low intensity ultrasonic effects on yeast hexokinase. *Radiation & Environmental Biophysics.* 29(1):47-56
- Brent RL, Jensch RP and Beckman DA. (1991) Medical sonography: reproductive effects and risks. *Teratology* 44(2):123-146

- Brünner, F.; Suhr, D.; Irmer, I. und Hülser, D.F: (1995) Kavitationsbedingte Zellschäden in vitro In: Sicherheitsaspekte der Sonographie. Sachverständigenanhörung der Strahlenkommission 2./3. März 1995. Ed: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. pp. 122-134
- Campbell, J.D.; Elford, R.W. and Brant, R.F. (1993) Case-control study of prenatal ultrasonography exposure in children with delayed speech. *CMAJ*. 149(10):1435-1440
- Carnes, K.I.; Hess, R.A.; Dunn, F. (1991) The effect of ultrasound exposure in utero on the development of the fetal mouse testis. *Biol. Reprod.* 45:432-439
- Carnes, K.I.; Hess, R.A.; Dunn, F. (1995) The effect of ultrasound exposure in utero on the development of the fetal mouse testis: adult consequences. *Ultrasound Med Biol.* 21(9):1247-1257
- Carstensen, E.L.; Dalecki, D.; Gracewski, S.M. and Christopher, T. (1999) Nonlinear propagation and the output indices. *J. Ultrasound Medicine.* 18(1):69-80
- Carstensen, E.L.; Hartman, C.; Child, S.Z.; Cox, C.A.; Mayer, R. and Schenk, E. (1990) Test for kidney hemorrhage following exposure to intense, pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 16: 681-685
- Cartwright, R.A.; McKinney, P.A.; Hopton, P.A.; Birch, J.M.; Hartley, A.L.; Mann, J.R.; Waterhouse, J.A.; Johnston, H.E.; Draper, G.J. and Stiller, C. (1984) Ultrasound examinations in pregnancy and childhood cancer. *Lancet.* 2(8410):999-1000
- Child, S.Z.; Carstensen, E.L. and Davis H. (1984) A test for the effects of low-temporal-average-intensity pulsed ultrasound on the rat fetus. *Experimental Cell Biology.* 52(3):207-210
- Child, S.Z.; Hartman, C.L.; Schery, L.A. and Carstensen, E.L. (1990) Lung damage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 16(8):817-825.
- Child, S.Z.; Hoffman, D.; Norton, S.; Carstensen, E.L.; Cox, C. and Gates, A.H. (1991) Pulsed ultrasound and the hyperbarically exposed mouse fetus. *Ultrasound Med. Biol.* 17:367-371
- Christopher, P.W. and Carstensen, E.L. (1996) Nonlineare correction to linear derating formulae for diagnostic ultrasound systems. *Ultrasound Med. Biol.* 22:1103-1116
- Clark, P.R. and Hill, C.R. (1970): Physical and chemical aspects of ultrasonic distribution of cells. *J. Acoust. Soc. Am.* 47: 649-653
- Coakley, W.T.; Brown, R.C. and James, C.J. (1978) The inactivation of enzymes by ultrasonic cavitation at 20 kHz. *Arch. Biochem Biophys.* 159:722-729
- Cobet, U. (1995) Wärmewirkung des Ultraschalls. In: Sicherheitsaspekte der Sonographie. Sachverständigenanhörung der Strahlenkommission 2./3. März 1995, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (eds) 102-111 Gustav Fischer Stuttgart Jena Lübeck Ulm
- Coleman, A.J. and Saunders, J.E. (1993) A review of the physical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy. *Ultrasonics* 31 (2), 75-89.
- Coss, R.A.; Dewey, W.C. and Bamburg, J.R.. (1982) Effects of hyperthermia on dividing Chinese hamster ovary cells and on microtubules in vitro. *Cancer Res.* 42(3):1059-1071.
- Crum, L.A. (1982) Nucleation and stabilization of microbubbles in liquids. *Appl. Sci. Res.* 38, 101-115.
- Curley, M.G. (1993) Soft tissue temperature rise caused by scanned, diagnostic Ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr.* 40:59-66

- Dalecki, D.; Child, S.Z.; Rearman, C.H. and Cox, C. (1999) Haemorrhage in murine fetuses exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 25(7): 1139-1144
- Dalecki, D.; Raeman, C.H.; Child, S.Z.; and Carstensen, E.L. (1995) Intestinal hemorrhage from exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 21:1067-1072
- Davies, J.A.; Gallivan, S. and Spencer, J.A. (1992) Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet.* 340(8831):1299-1303
- Devi, P.U.; Sureh, R. and Hande, M.P. (1995) Effect of fetal exposure to Ultrasound on the Behavior of the adult Mouse. *Radiation*
- Doody, C. Porter, Hele; Duck, F.A. and Humphrey, V.F. (1999) In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 25 (8): 1289-1294
- Drewniak, J.L.; Carnes, K.I. and Dunn, F. (1989) In vitro ultrasonic heating of fetal bone. *J Acoust Soc Am* 86:1254 –1258
- Duck, F.A (1999) Acoustic saturation and output regulation. *Ultrasound in Med. & Biol.* 25(6):1009-1018
- Duck, F.A. and Martin, K. (1991) Trends in diagnostic ultrasound exposure. *Phys. Med. Biol.* 36:1423-1432
- Duggan, P.M.; Liggins, G.C. and Barnett, S.B. (1995) Ultrasonic heating of the brain of the fetal sheep in utero. *Ultrasound Med. Biol.* 21(4):553-560
- Duggan, P.M.; Murgott, M.F.; McPhee, A.J. and Barnett, S.B. (2000) The influence of variations in blood flow on pulsed doppler ultrasonic heating of the cerebral cortex of the neonatal pig. *Ultrasound in Med. & Biol.* 26(4):647-654
- Dunn, F.; Averbuch, A.J. and O'Brien, W.D. (1977) A primary method for the determination of ultrasonic intensity with the elastic sphere radiometer. *Acustica*, 38(1):58-61
- Dyson, M.; Pond, J.B.; Woodward, B. and Broadbent, J. (1974) The production of blood cell stasis and endothelial damage in the blood vessels of chick embryos treated with ultrasound in a stationary wave field. *Ultrasound Med. Biol.* 1(2):133-148
- ECMUS, European Committee for Medical Ultrasound Safety. EFSUMB: Tutorial Acoustic cavitation and capillary bleeding. *European Journal of Ultrasound* 9: 277-280
- Edwards, M. J.; Shiota, K.; Smith, M.S.R.; Walsh, D.A. (1995) Hyperthermia and birth defects. *Reproductive Toxicology*, 9(5): 411-425)
- Edwards, M.J.; Mulley, R.; Ring, S.; Wanner, R.A.(1974) Mitotic cell death and delay of mitotic activity in guinea-pig embryos following brief maternal hyperthermia. *J Embryol. Exp. Morphol.* 32(3):593-602.
- EFSUMB (1995) Guidelines for the safe use of Doppler ultrasound for clinical applications. Report from the European Committee for Ultrasound Radiation's Safety. *Eur. J. Ultrasound* 2: 167-68
- Eik-Nes, S.; Okland, O.; Aure, J. and Ulstein, M. (1984) Ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 2:
- Ewigman, B.G.; Crane, J.P.; Frigoletto, F.D.; LeFevre, M.L.; Bain, R.P. and McNellis, D. (1993) Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group *New England Journal of Medicine.* 329(12):821-827.
- Falus, M.; Koranyi, G.; Sobel, M.; Pesti, E. and van Bao, T. (1972). [Follow-up studies on infants examined by ultrasound during fetal age]. [Hungarian] *Orvosi Hetilap.* 113(35):2119-2121

- FDA US Food and Drug Administration (1985) "510(k) Guide for measuring and reporting acoustic output of diagnostic ultrasound medical devices Appendix D
- Finnell, H., Moon, S.P., Abott, L.C., Golden, J.A. and Chernoff, G.F. (1986) Strain differences in heat-induced neural tube defects in mice. *Teratology*. 33(2):247-52.
- Fiorentini, D.; Landi, L.; Barzanti, V. and Cabrini, L. (1989) Buffers can modulate the effect of sonication on egg lecithin liposomes. *Free Radical Research Communications*. 6(4):243-50
- Fisher, J.E. Jr.; Acuff-Smith, K.D.; Schilling, M.A.; Vorhees, C.V.; Meyer, R.A.; Smith, N.B. and O'Brien, W.D. Jr. (1994) Teratologic evaluation of rats prenatally exposed to pulsed-wave ultrasound. *Teratology*. 49(2):150-155
- Flynn, H.G. and Church, C.C. (1988) Transient pulsations of small gas bubbles in water. *J. Acoust. Soc. Am.* 84:1863-1876
- Fowlkes, J.B. and Holland, C.K. (2000) Mechanical bioeffects from diagnostic ultrasound: AIUM consensus statements. *American Institute of Ultrasound in Medicine. J. Ultrasound Med.* 19(2):69-72
- Francis, C.W.; Blinc, A.; Lee, S. and Cox, C. (1995) Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med. Bio.* 21(3):419-24
- Frizzell, L.A.; Chen, E. and Lee C. (1994) Effects of pulsed ultrasound on the mouse neonate: hind limb paralysis and lung hemorrhage *Ultrasound Med Biol* 20(1):53-63
- Fry, F.J.; Erdmann, W.A.; Johnson, L.K. and Barid, A.I. (1978) Ultrasonic toxicity study. *Ultrasound Med. Biol.* 1978;3(4):351-66.
- Gavrilov, L.R.; Tsurulnikov, E.M. and Davies, I.A. (1996) Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures. *Ultrasound Med. Bio.* 22(2):179-92
- Grisso, J.A.; Strom, B.L.; Cosmatos, I.; Tolosa, J.; Main, D. and Carson, J. (1994) Diagnostic ultrasound in pregnancy and low birthweight. *American Journal of Perinatology*. 11(4):297-301
- Harding, A.J. and Edwards, M.J. (1993) Micrencephaly in rat caused by maternal hyperthermia on days 13 and 14 of pregnancy. *Cong Anom* 33:203-209
- Hartman, C.; Child, S.Z.; Mayer, R.; Schenk, E. and Carstensen, E.L. (1990) Lung damage from exposure to the fields of an electrohydraulic lithotripter. *Ultrasound Med. Biol.* 16(7):675-9,
- Helman; L.M.; Duffus, G.M., Donald, I. and Sunden, B. (1970) Safety of diagnostic ultrasound in Obstetrics. *Lancet* 1:1133-1335
- Henderson, J.; Willson, K.; Jago, J.R. and Whittingham, T.A. (1995) A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use. *Ultrasound Med. Biol.* 21(5):699-705
- Hendrickx, A.G.; Stone, G.W.; Henrickson, R.V. and Matayoshi, K. (1979) Teratogenic effects of hyperthermia in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). *Teratology*. 19(2):177-182.
- Henglein, A. (1987) Sonochemistry: Historical developments and modern aspects. *Ultrasonics* 25:6-16
- Hightower, L. and Nover, L. (eds) (1991) Heat shock and development. Heidelberg Springer 1991
- Holland, C.K. and Apfel, R.E. (1990) Thresholds for transient cavitation produced by pulsed ultrasound in a controlled nuclei environment. *J. Acoust. Soc. Am.* 88:2059-2069

- Holland, C.K.; Deng, C.X.; Apfel, R.E.; Alderman, J.L.; Fernandez, L.A. and Taylor, K.J. (1996) Direct evidence of cavitation in vivo from diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 22(7):917-925
- Holder, M.M.; Barnett, S.B.; Vella, G.J.; Edwards, M.J. and Wood, A.K. (1998a) In vivo heating of the guinea-pig fetal brain by pulsed ultrasound and estimates of thermal index. *Ultrasound Med. Biol.* 24(9):1467-1474
- Holder, M.M.; Barnett, S.B.; Vella, G.J.; Edwards, M.J. and Wood, A.K. (1998b) Ultrasound-induced temperature increase in guinea-pig fetal brain in utero: third-trimester gestation. *Ultrasound Med. Biol.* 24(9): 1501-1510
- Hrazdira, I.; Skorpikova, J. and Dolnikova, M. (1998) Ultrasonically induced alterations of cultured tumour cells. *European Journal of Ultrasound.* 8(1):43-49
- Hynynen, K. (1991) The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo. *Ultrasound Med. Biol.* 17:157-169
- Ikeuchi, T.; Sasaki, M.; Osimura, M.; Azumi, J.; Tsuji, K. and Shimizu, T. (1973) Ultrasound and embryonic chromosomes. *BMJ* 1: 112
- Jago, J.R.; Henderson, J.; Whittingham, T.A. and Willson, K. (1995) How reliable are manufacturer's reported acoustic output data. *Ultrasound Med. Biol.* 21, 135-136
- Jana, A.K.; Agarwal, S. and Chatterjee, S.N. (1990) The induction of lipid peroxidation in liposomal membrane by ultrasound and the role of hydroxyl radicals. *Radiation Research.* 124(1):7-14
- Jensh, R.P. and Brent, R.L. (1999) Intrauterine Effects of Ultrasound: Animal Studies. *Teratology* 59: 240-251
- Jensh, R.P., Lewin, P.A.; Poczebott, M.T.; Goldber, B.B.; Oler, J.; Goldman, M. and Brent, R.L. (1994) Studies concerning the effect of prenatal ultrasound exposure on postnatal acquisition of reflexes. *Radiat. Res.* 140:284-293
- Jensh, R.P.; Lewin, P.A.; Poczebott, M.T.; Goldberg, B.B.; Oler, J.; Goldman, M. and Brent R.L. (1995) Effects of prenatal ultrasound exposure on adult offspring behavior in the Wistar rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine.* 210(2):171-179
- Jensh, R.P.; Brent, R.L.; Lewin, P.A.; Goldberg, B.; Hueg, C.L. and Oler, J. (1989) Postnatal growth and development following prenatal 5.0 MHz ultrasound exposure. *Teratology* 39:460-461
- Kieler, H.; Ahlsten, G.; Haglund, B.; Salvesen, K. and Axelsson, O. (1998a) Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent neurologic development. *Obstetrics & Gynaecology.* 91(5 Pt 1):750-756
- Kieler, H.; Axelsson, O.; Haglund, B.; Nilsson, S. and Salvesen, K.A. (1998b) Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent handedness. *Early Human Development.* 50(2):233-245
- Kieler, H.; Haglund, B.; Waldenstrom, U. and Axelsson, O. (1997) Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent growth, vision and hearing. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 104(11):1267-1272
- Kimmel, C.A.; Stratmeyer, M.E.; Galloway, W.D.; Brown, N.T.; Laborde, J.B. and Bates, H.K. (1989) Developmental exposure of mice to pulsed ultrasound. *Teratology.* 40(4):387-393
- Kimmel, C.A.; Stratmeyer, M.E.; Galloway, W.D.; Laborde, J.B.; Brown, N. and Pinkavitch (1983) The embryotoxic effects of ultrasound exposure in pregnant ICR mice. *Teratology.* 27(2):245-251

- Kondo, T.; Gamson, J.; Mitchell, J.B. and Riesz, P. (1988) Free radicals formation and cell lysis induced by ultrasound in the presence of different rare gases. *Int. J. Radiat. Biol.* 54:955-962
- Kondo, T.; Kodaira, T. and Kano, E. (1993) Free radical formation induced by ultrasound and its effects on strand breaks in DNA of cultured FM3A cells. *Free Radical Research Communications*. 19 Suppl 1: S193-200
- Kondo, T. and Kano, E. (1988) Effect of free radicals induced by ultrasonic cavitation on cell killing. *International Journal of Radiation Biology*. 54(3):475-486
- Koranyi, G.; Falus, M.; Sobel, M.; Pesti, E. and Van Bao, T. (1972) Follow-up examination of children exposed to ultrasound in utero. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 13(3):231-238
- Lauterborn, W.; Kurz, T.; Mettin, R. and Ohl, C.D. (1999) Experimental and theoretical bubble dynamics. *Advances in Chemical Physics* 110, 295-380.
- Lepock; J.R. (1982) Involvement of membranes in cellular responses to hyperthermia. *Radiat Res.* (3):433-438
- Liebeskind, D.; Bases, R.; Elequin, F.; Neubort, S.; Leifer, R.; Goldberg, R. and Koenigsberg, M. (1979a) Diagnostic ultrasound: effects on the DNA and growth patterns of animal cells. *Radiology*. 131(1):177-84,
- Liebeskind, D.; Bases, R.; Mendez, F.; Elequin, F. and Koenigsberg, M. (1979b) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after exposure to diagnostic ultrasound. *Science*. 205(4412):1273-1275
- Lyons, E.A. and Coggrave-Toms, M. (1979) Long term follow-up study of children exposed to ultrasound in utero. *Proceedings of the 24th annual meeting of AIUM, Montreal, Canada August 27-31 p.112*
- Lyons, E.A.; Dyke, C.; Toms, M. and Cheang, M. (1988) In utero exposure to diagnostic ultrasound: a 6-year follow-up. *Radiology*. 166(3):687-690
- Maeda, K.; Murao, F.; Yoshiga, T.; Yamauchi, C. and Tsuzaki, T. (1986) Experimental studies on the suppression of cultured cells growth curves after irradiation with CW and pulsed ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. UFFC* 33:186-193
- Mannor, S.M.; Serr, D.M.; Tamari, I.; Meshorer, A. and Frei, E.H. (1972) The safety of ultrasound in fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 113(5):653-661
- McClain, R.M.; Hoar, R.M. and Saltzman, M.B. (1972) Teratologic study of rats exposed to ultrasound. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 114(1):39-42
- Miller, D.L.; Thomas, R.M. and Buschbom, R.L. (1995) Comet assay reveals DNA strand breaks induced by ultrasonic cavitation in vitro. *Ultrasound Med. Biol.* 21(6):841-848
- Miller, D.L.; Thomas, R.M. and Frazier, M.E. (1991) Single strand breaks in CHO cell DNA induced by ultrasonic cavitation in vitro. *Ultrasound Med. Biol.* 17(4):401-406
- Miller; D.L. and Gies, R.A (1998) The interaction of ultrasound heating and cavitation in vascular bioeffects on mouse intestine. *Ultrasound Med. Biol.* 24(1):123-128
- Miller; M.W.; Brayman, A.A.; Abramowicz, J.S. (1998) Obstetric ultrasonography: a biophysical consideration of patient safety--the "rules" have changed. *Am J Obstet Gynecol.* 179:241-254
- Milunsky, A.; Morris, J.S.; Jick, H.; Rothman, K.J.; Ulcickas, M.; Jick, S.S.; Shoukimas, P. and Willett, W. (1992) Maternal zinc and fetal neural tube defects. *Teratology*. 46(4):341-348

- Moore, R.M.; Barrick, M.K. and Hamilton, P.M. (1982) Effect of sonic radiation on growth and development. Proceedings of the meeting of the society for epidemiologic Research, Cincinnati, June pp. 16-18
- Moore, R.M.; Diamond, E. and Cavaliere, R. (1988) The relationship of birth weight and intruterine diagnostic ultrasound exposure. *Obstet Gynecol* 71:513-517
- Murai, N.; Hoshi, K.; Kang, D.H. and Suzuki, M. (1975) Effects of diagnostic ultrasound irradiated during foetal stage on emotional and cognitive behaviour in rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 117(3):225-235
- Naumburg, E.; Bellocco, R.; Cnattingius, S.; Hall, P. and Ekblom, A. (2000) Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. *BMJ* 320(7230):282-283.
- NCRP (1992) Exposure criteria for medical diagnostic ultrasound I: criteria based on thermal mechanisms Bethesda (MD): The Council; Report No: 113
- Newnham, J.P.; Evans, S.F.; Michael, C.A.; Stanley, F.J. and Landau, L.I. (1993) Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 342:887-891
- Nilsen, N.O. (1984) Vascular abnormalities due to hyperthermia in chick embryos. *Teratology*. 1984 30(2):237-251.
- Norton, S.; Kimler, B.F.; Cytacki, E.P. and Rosenthal, S.J. (1991) Prenatal and postnatal consequences in the brain and behavior of rats exposed to ultrasound in utero. *J. Ultrasound Med.* 10(2):69-75
- Nyborg, W.L. (1992) Solutions of the bio-heat-transfer equation. *Phys. Med. Biol.* 33: 785
- Nyborg, W.L. (1989) Theoretical criterion for acoustic aggregation. *Ultrasound Med. Biol.* 15(2):93-99.
- O'Brien WD Jr. and Stratemyer, M.E. (1975) Ultrasonically induced weight reduction in mice. *Congen. Anomal.* 15:260
- O'Brien, W.D. Jr.; Frizzell, L.A.; Weigel, R.M. and Zachary, J.F. (2000) Ultrasound-induced lung hemorrhage is not caused by inertial cavitation. *Journal of the Acoustical Society of America*. 108(3 Pt 1):1290-1297
- Patton, C.H.A.; Harris, G.R. and Phillips, R. (1994) Output levels and bioeffects indices from diagnostic ultrasound exposure data reported to the FDA. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control* 41(3): 353-359
- Pennes, H.H. (1948) Analysis of tissues and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J. appl. Physiol.* 1:93
- Penney, D.P.; Siemann, D.W.; Rubin P. and Maltby, K. (1994) Morphological correlates of fractionated radiation of the mouse lung: early and late effects. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 29(4):789-804
- Pizzarello, D.J.; Vivino, A.; Madden, B.; Wolsky, A.; Keegan, A.F. and Becker, M. (1978). Effect of pulsed low-power ultrasound on growing tissues. I. Developing mammalian and insect tissue. *Experimental Cell Biology*. 46(3):179-191
- Pohl, E.E. Rosenfeld; E.H. Pohl, P. and Millner, R. (1995) Effects of ultrasound on agglutination and aggregation of human erythrocytes in vitro. *Ultrasound Med. Biol.* 21(5):711-719,
- Pohl, P.; Antonenko, Y.N. and Rosenfeld, E.H. (1993) Effect of ultrasound on the pH profiles in the unstirred layers near planar bilayer lipid membranes measured by microelectrodes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1152(1):155-160

- Pohl, P.; Rosenfeld, E. and Millner, R.(1993) Effects of ultrasound on the steady-state transmembrane pH gradient and the permeability of acetic acid through bilayer lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1145(2):279-283
- Preston, R.C.; Shaw, A. and Zeqiri, B. (1991a) Prediction of *in-situ* exposure to ultrasound: An acoustical attenuation method. *Ultrasound Med. Biol.* 17:317-332
- Preston, R.C.; Shaw, A. and Zeqiri, B. (1991b) Prediction of *in-situ* exposure to ultrasound: A proposed standard experimental method. *Ultrasound Med. Biol.* 17:333-339
- Raeman, C.H.; Child, S.Z.; Dalecki, D.; Cox, C. and Carstensen, E.L.(1996) Exposure-time dependence of the threshold for ultrasonically induced murine lung hemorrhage. *Ultrasound Med. Biol.* 22(1):139-141
- Rosenfeld, E.H. (1992) Ultrasonic vibrational potentials in gels and preparations of biological tissue. *Ultrasound Med. Biol.* 18(6-7):607-615
- Saari-Kemppainen, A.; Karjalainen, O.; Ylostalo P. and Heinonen, O.P. (1990) Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet.* 336(8712):387-91
- Salvesen, K.A. and Eik-Nes, S.H. (1995) Is ultrasound unsound? A review of epidemiological studies of human exposure to ultrasound. [Review] [26 refs] *Ultrasound Obstet. Gynecol* 6(4):293-298
- Salvesen, K.A. and Eik-Nes, S.H. (1999) Ultrasound during pregnancy and birthweight, childhood malignancies and neurological development. *Ultrasound Med. Biol.* 25(7):1025-1031
- Salvesen, K.A., Vatten, L.J.; Bakketeig, L.S. and Eik-Nes, S.H. (1994) Routine ultrasonography in utero and speech development. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 4:101-103
- Salvesen, K.A.; Bakketeig, L.S.; Eik-nes, S.H.; Undheim, J.O. and Okland, O. (1992) Routine ultrasonography in utero and school performance at age 8-9 years. *Lancet.* 339(8785):85-9
- Salvesen, K.A.; Vatten, L.J.; Eik-Nes, S.H.; Hugdahl, K. and Bakketeig, L.S. (1994) Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. *BMJ.* 307(6897):159-164
- Scheidt, P.C.; Stanley, F. and Bryla, D.A. (1978) One-year follow-up of infants exposed to ultrasound in utero. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 131(7):743-748
- Schmidt, P.; Rosenfeld, E.; Millner, R. and Schellenberger, A. (1987) Effects of ultrasound on the catalytic activity of matrix-bound glucoamylase. *Ultrasonics.* 25(5):295-299
- Serr, D.M.; Padeh, B.; Zakat, H.; Shaki,, R.; Mannor, S.M. and Kalner, B. (1971) Studies on the effect of ultrasound waves on the fetus In: *Huntingdon , P.J.; Beard, R.W.Hutten, E.E. and Seapers, J.W. ed. Proceeding of the second European Congress on perinatal medicine.* London p. 302
- Shaw, A.; Preston, R. C.; Bacon, D. R., (1996) Perfusion corrections for ultrasonic heating in nonperfused media. *Ultrasound Med. Biol.*, 22(2): 203-216
- Shoji, R.; Momma, E.; Shimizu, T. and Matsuda, S. 1971 An experimental study on the effect of low-intensity ultrasound on developing mouse embryos. *J. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser VI Zool.* 18:51-56
- Shu, X.O.; Jin, F.; Linet, M.S.; Zheng, W.; Clemens, J.; Mills, J. and Gao, Y.T. (1994) Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *British Journal of Cancer.* 70(3):531-536,

- Siddiqi, T.A.; O'Brien, W.D.; Meyer, R.A.; Sullivan, J.M. and Miodovnik, M. (1995) In situ human obstetrical ultrasound dosimetry: estimates of derating factors for each of three different tissue models. *Ultrasound Med. Biol.* 21(3):379-91.
- Sikov, M.R. and Hildebrand, B.P. (1976) Effects of ultrasound on the prenatal development of the rat. Part 1. 3.2 MHz continuous wave at nine days of gestation. *Journal of Clinical Ultrasound.* 4(5):357-363
- Sikov, M.R. and Pappas, R.H. (1986) Stage ultrasound-induced embryotoxicity in the rat. *IEEE Trans. UFFC* 33:235-240
- Sikov, M.R.; Hildebrand, B.P. and Stearns, J.D. (1976) Effect of exposure of nine-day rat embryo to ultrasound. *Ultrasound Med.* 2:529-530
- Sorahan, T.; Lancashire, R.; Stewart, A. and Peck, I. (1995) Pregnancy ultrasound and childhood cancer: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 102(10):831-832
- Stark, C.R.; Orleans, M.; Haverkamp, A.D. and Murphy, J. (1984) Short- and long-term risks after exposure to diagnostic ultrasound in utero. *Obstetrics & Gynecology.* 63(2):194-200
- Starritt, H.C.; Duck, F.A. and Humphrey, V.F. (1989) An experimental investigation of streaming in pulsed diagnostic ultrasound beams. *Ultrasound Med. Biol.* 15(4):363-373
- Stolzenberg, S.J.; Edmonds, P.D.; Torbit, C.A. and Sasmore, D.P. (1980a) Toxic effects of ultrasound in mice: damage to central and autonomic nervous systems. *Toxicology & Applied Pharmacology.* 53(3):432-438
- Stolzenberg, S.J.; Torbit, C.A.; Edmonds, P.D. and Taenzer, J.C. (1980b) Effects of ultrasound on the mouse exposed at different stages of gestation: acute studies. *Radiation & Environmental Biophysics.* 17(3):245-270
- Suhr, D.; Brummer, F.; Irmer, U.; Schlachter, M. and Hulser, D.F. (1994) Reduced cavitation-induced cellular damage by the antioxidative effect of vitamin E. *Ultrasonics.* 32(4):301-307
- Suresh, R.; Devi, P.U. and Baskar, R. (1996) Changes in mouse behaviour induced by fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Indian Journal of Experimental Biology.* 34(9):895-897
- Suslick, K.S. (1990) *Sonochemistry Science* 247:1439-1445
- Tachibana, M.; Tachibana, Y. and Suzuki (1977) The present status of the safety of ultrasonic diagnosis in the area of obstetrics: The effect of ultrasound irradiation on pregnant mice as indicated in their fetuses. *Jpn. J. Med. Ultrasound* 4:279-283
- Takabayashi, T.; Abe, Y.; Sato, S. and Suzuki, M. (1981) Effects of pulsed-wave ultrasonic irradiation on mouse embryos. *Jpn. J. Med. Ultrasound* 8: 286-288
- Tarantal, A. F.; Gargosky, S. E.; Ellis, D. S.; O'Brien Jr., W. D. and Hendrickx, A. G. (1995) Hematologic and growth-related effects of frequent prenatal ultrasound exposure in the long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*) *Ultrasound Med. Biol.* 21(8): 1073-1081)
- Tarantal, A.F. and Hendrickx, A.G. (1989a) Evaluation of the bioeffects of prenatal ultrasound exposure in the cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*): I. Neonatal/infant observations. *Teratology.* 39(2):137-147
- Tarantal, A.F. and Hendrickx, A.G. (1989b) Evaluation of the bioeffects of prenatal ultrasound exposure in the cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*): II. Growth and behavior during the first year. *Teratology.* 39(2):149-162

- Taskinen, H.; Kyyronen, P. and Hemminki, K. (1990) Effects of ultrasound, shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 44(3):196-201
- Thomenius, K.E. (1993) Estimation of the potential for bioeffects. In: *Ultrasonics Exposimetry*, Ziskin, M.C.; Lewin, P.A. (eds), pp 372-407 Press Boca Raton Ann Arbor London Tokyo
- Thomenius, K.E. and Lewin, P.A. (1991) *Ultrasound Bioeffects, 1991: An Update*. *Ultrasound Quarterly* 9(2): 111-137
- U.S. Department of Health and Human Services Public Health Services, International Institute of Health (1984) *Diagnostic Ultrasound imaging in pregnancy* No 84: 667 Washington DC: NIH
- Upfold JB, Smith MS, Edwards MJ. (1989) Quantitative study of the effects of maternal hyperthermia on cell death and proliferation in the guinea pig brain on day 21 of pregnancy. *Teratology*. 39(2):173-179.
- van Bergen en Henegouwen; P.M.; Jordi, W.J.; van Dongen, G.; Ramaekers, F.C.; Amesz, H. and Linnemans, W.A..(1985) Studies on a possible relationship between alterations in the cytoskeleton and induction of heat shock protein synthesis in mammalian cells. *Int J Hyperthermia*. 1985 1(1):69-83.
- Vogel, E. (1995) Übersicht epidemiologischer Untersuchungen zur Sonographie während der Schwangerschaft. *Ultraschall in Med*. 17:2-6
- Vorhees, C.V.; Acuff-Smith, K.D.; Schilling, M.A.; Fisher, J.E. Jr.; Meyer, R.A.; Smith, N.B.; Ellis, D.S. and O'Brien, W.D. Jr. (1994) Behavioral teratologic effects of prenatal exposure to continuous-wave ultrasound in unanesthetized rats. *Teratology*. 50(3):238-249
- Waldenstrom, U.; Axelsson, O.; Nilsson, S.; Eklund, G.; Fall, O.; Lindeberg, S. and Sjodin, Y. (1988) Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2(8611):585-588
- Walker, D.W.; Hale, J.R.S.; Fawcett, A.A. and Pratt, N.M. (1995) Cardiovascular responses to eat stress in late gestation fetal sheep. *Experimental Physiology* 80:755-766
- Walsh, D.A.; Klein, N.W.; Hightower, L.E. and Edwards, M.J. (1987) Heat shock and thermotolerance during early rat embryo development. *Teratology*. 36(2):181-191
- Warwick, RR.; Pond, J.B. and Wood, B. (1970) Hazards of diagnostic ultrasonography: A Study with mice. *IEEE Trans. Son. Ultrasound* 17: 158-164
- Watts; P.L. and Stewart, C.R. (1972) The effect of fetal heart monitoring by ultrasound on maternal and fetal chromosomes. *Journal of Obstetrics & Gynaecology of the British Commonwealth*. 79(8):715-716,
- Webster, W.S. and Edwards, M.J. (1984)Hyperthermia and the induction of neural tube defects in mice. *Teratology*. 29(3):417-25.
- WFUMB (1992) Symposium of Safety and Standardisation in Medical Ultrasound: Issues and recommendations regarding thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. In: Barnett, S.B. and Kossov (eds.); *Ultrasound Med. Biol.*. Special Issue 18(9)
- WFUMB (1998) Symposium on safety of ultrasound in medicine: conclusions and recommendations on thermal and non-thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. *Ultrasound Med. Bio*. 24:1-55
- WFUMB (1998b) Clinical implication. *Ultrasound Med. Bio*. 24:51-55
- Wilson, L.L. and Waterhouse, J. (1984) Obstetric ultrasound and childhood malignancies. *Lancet* 2:997-999.

- Wiltink, A.; Nijweide, P.J.; Oosterbaan, W.A.; Hekkenberg, R.T. and Helders, P.J. (1995) Effect of therapeutic ultrasound on endochondral ossification. *Ultrasound Med. Bio.* 21(1):121-127
- Wu, J. and Du, G. (1993) Acoustic streaming generated by a focused Gaussian beam and finite amplitude tonebursts. *Ultrasound Med. Bio.* 19(2):167-176
- Wu, J.; Cubberley, F.; Gormley, G. and Szabo, T.L. (1995) Temperature rise generated by diagnosticultrasound in a transcranial phantom. *Ultrasound Med. Biol.* 21(4):561-568
- Young, D.E.; Gillary, E.W. and Hoffmann D.C: (1984) A microscopic investigation of bubble formation nuclei. *J. Acoust. Soc. Am.* 76: 1511-1521
- Zachary, J.F. and O'Brien, W.D. Jr. (1995) Lung lesions induced by continuous- and pulsed-wave (diagnostic) ultrasound in mice, rabbits, and pigs. *Veterinary Pathology.* 32(1):43-54
- Ziskin, M.C. (1999): Intrauterine Effects of Ultrasound: Human epidemiolgy. *Teratology* 59:252-260
- Zygmunt, M. (2001) In: *Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe* Ed. M. Kischbaum et al. Thieme Verlag (2001)

**TEIL III: PROTOKOLL
DES EXPERTENTREFFENS IN
HEIDELBERG, AM 23. APRIL
2001**

Vorwort

Ultraschall wird heute in zunehmendem Maße in der Schwangerschaftsdiagnostik eingesetzt. Dabei werden immer neuere Verfahren angewendet, die zum Teil mit einer höheren mechanischen und thermischen Belastung verbunden sind.

Angesichts dieser Entwicklung stellt sich die Frage, ob die Sicherheit der Nachkommen noch in ausreichendem Maße gewährleistet ist, da die Annahme, die Anwendung diagnostischen Ultraschalls in der Schwangerschaftsvorsorge sei unbedenklich, auf Studien gestützt wird, deren untersuchte Ultraschallexpositionen vor 12 bis 25 Jahren erfolgten. Aus diesem Grund hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) eine Machbarkeitstudie in Auftrag gegeben, welche die Entwicklung und Überprüfung von tragfähigen epidemiologischen Studiendesigns zu Risiken der Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft zum Ziel hat.

Eine notwendige Voraussetzung bei der Entwicklung eines epidemiologischen Studienkonzepts ist eine Hypothese zur Wirkungsbeziehung zwischen der Exposition und dem zu untersuchenden Outcome. Dazu wurde in einem ersten Schritt im Rahmen der Machbarkeitsstudie die Literatur zu diesem Themenkomplex in einem Review zusammengefasst. Aus der Literaturrecherche geht deutlich hervor, dass Ultraschall unter bestimmten Bedingungen zu biologischen Effekten führt. Es blieb allerdings die Frage offen, in wieweit diese beschriebenen Bioeffekte bei der Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft auftreten und schädigend wirksam sind.

Um die für eine epidemiologische Studie relevanten hypothetischen Wirkungsketten zu identifizieren und zu spezifizieren wurden Ultraschallexperten aus ganz Deutschland zu einem interdisziplinären Treffen in Heidelberg eingeladen, die zu den drei Themenkomplexen Exposimetrie, Bioeffekte und fetales Outcome referierten. In zwei Workshops wurde dann versucht, aus diesen drei Themenkomplexen mögliche hypothetische Wirkungsketten zu erstellen, die in einer epidemiologischen Studie zum diagnostischen Ultraschall während der Schwangerschaft untersucht werden können und sollen.

Der Verlauf und die Ergebnisse dieses Treffens sind auf den folgenden Seiten zusammengefasst und protokolliert.

Die Veranstalter und Organisatoren des Expertentreffens danken den Teilnehmer für ihre sehr informativen Beiträge und ihre konstruktive Mitarbeit in den Workshops.

Abkürzungen

AGMFM	Arbeitsgemeinschaft materno-fetale-Medizin
ALARA Prinzip	„as low as reasonably achievable“ - Prinzip
A-Mode	Bildgebendes Ultraschallverfahren
Apgar-Test	Punkteschema für die Zustandsbeurteilung von Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt. Beurteilt werden: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexe des Kindes. (nach V.Apgar)
ASD-2	Atrium-Septum Defekt 2. Grades
B-Mode	Bildgebendes Ultraschallverfahren
CTG	Cardiotokographie
cw-Doppler	continuous wave , Dauerschall-Dopplerverfahren
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Hz	Hertz
I	Ultraschallintensität in Watt pro Quadratcentimeter (W/cm ²)
IEC	International Electrotechnical Commission
I _{SPTA}	Die räumlich maximale, zeitlich gemittelte, abgeleitete Intensität
MedGV	Medizingeräteverordnung
MI	Mechanischer Index
M-Mode	Bildgebendes Ultraschallverfahren
MPa	Megapascal
MPG	Medizinprodukte Gesetz
µs	Mikrosekunden
ODS	On Display Standard für die thermischen und mechanische Indizes
<i>P</i>	Ultraschalleistung in Watt (W)
PTB	Physikalisch Technische Bundesanstalt
pw-Doppler	pulse wave, Impuls-Dopplerverfahren
QS	Qualitätssicherung
SSW	Schwangerschaftswoche
TI	Thermischer Index
TIB	Thermischer Index für Knochen
TIC	Thermischer Index für Schädelknochen
TIS	Thermischer Index für Weichgewebe
US	Ultraschall
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 ABSTRACTS DER EINZELNEN VORTRÄGE

Abstract 1

"Sicherheitsaspekte der Ultraschall-Anwendung in der Schwangerschaft aus Sicht der Untersucher und ihrer Fachverbände"

E. Weiss

Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Böblingen, Bunsenstr. 120, D-71032
Böblingen

Überblick über die verschiedenen Modi in der Ultraschalldiagnostik:

- A-Mode (historische Bedeutung)
- B-Mode (bildgebender Ultraschall, am weitesten verbreitet)
- M-Mode (Anwendung in der Kardiologie)
- cw-Doppler (nicht tiefenselektiv)
- pw-Doppler (misst an bestimmten Stellen im Körper die Flussgeschwindigkeit, wobei sich die Schallverschiebung im hörbaren Bereich befindet).
- Color Flow Doppler (die Flußrichtung wird farbkodiert)
- Duplex-/ Triplex-Mode (B-Mode, cw/pw- Doppler und Farbdoppler in Kombination) CF-M-Mode sind neuere Kombinationen von mehreren Modi.
- Kardiotokographie (CTG) pw- Doppler unterstützte Aufzeichnung der fetalen Herztonkurve

Zu den heute in der Geburtshilfe üblichen Doppleruntersuchungen gehören die Untersuchung der kindlichen Blutgefäße (*A. umbilicalis*, *Aorta fetalis*, *A. cerebri media*) und bei besonderen Indikationen die mütterlichen (*Arteriae uterinae*). Unter den kindlichen Blutgefäßen ist die Untersuchung der *Arteria umbilicalis* (in der Nabelschnur des Feten) weniger gefährdend als die der Aorta des Feten oder der *Arteria cerebri media*, welche an der Schädelbasis direkt über einem Knochen verläuft.

Sicherheitsrichtlinien:

Siehe: Standards der AGMFM (Arbeitsgemeinschaft materno-fetale-Medizin) in der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).

Die Standards der AGMFM von 1995 enthalten folgende Richtlinien:

Ultraschall- und Doppleruntersuchungen sollten nur mit Indikation. (KBV Mutterschaftsrichtlinien 1995)

1. Verdacht auf Wachstumsretardierung,
2. Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus,
3. Zustand nach Mangelgeburt oder intrauterinem Fruchttod,
4. Zustand nach Prä-/Eklampsie,
5. Auffälligkeiten der fetalen Herztonregistrierung,
6. Fetale Erkrankung oder Fehlbildung,
7. Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum,
8. Verdacht auf Herzfehlbildung oder Herzerkrankung

durchgeführt werden.

Doppleruntersuchungen sollten, außer zum Ausschluss von Fehlbildungen am Herz, erst ab der 20. SSW durchgeführt werden. Dabei sollte besonders darauf geachtet werden, die Ultraschallexposition im Bereich des fetalen Kopfes so kurz wie möglich zu halten, wie generell gilt, den Doppler-Mode erst nach optimaler Positionierung des Schallkopfes zu aktivieren. Die Farbkodierung, sowie Duplex- bzw. Triplex-Modes sollten so wenig wie möglich zum Einsatz kommen. ALARA Prinzip. („as low as reasonably achievable“). Bei mütterlichem Fieber sollte auf Doppleruntersuchungen verzichtet werden.

Weiterhin ist das Gefahrenpotenzial, welches vom CTG ausgeht, das bei bestimmten Indikationen kontinuierlich über Stunden bis Tage angewandt wird, noch nicht ausreichend untersucht.

Fazit: Bei sorgfältiger Indikationsstellung und Beachtung der Sicherheitsstandards ist der Doppler aus heutiger Sicht unverzichtbar.

Abstract 2

„Ringvergleich zur Schallfeldmessung nach IEC 61157“

Klaus Beißner

Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) Fachabteilung „Mechanik und Akustik“, Bundesallee 100, D-38116 Braunschweig

Der Ringvergleich basierte auf der internationalen Norm IEC 61157, die in Deutschland generell zur Anwendung kommt und von der es auch eine deutsche Fassung gibt. Die IEC 61157 ist eine Deklarationsnorm und keine Sicherheitsnorm. Das zu Verfügung stehende Ultraschalldiagnostikgerät war ein Siemens Sonoline SX mit einem 3,5 MHz M-Mode Schallkopf. Am Ringversuch nahmen neben der PTB acht externe Teilnehmer aus vier Ländern teil. Bestimmt werden sollten fünf Messgrößen in Wasser: 1. die zeitlich gemittelte Ausgangsleistung, 2. der negative Spitzenschalldruck, 3. die Ausgangsintensität des Bündels, das ist die Ausgangsleistung dividiert durch die Fläche des Ausgangsbündels, 4. die räumlich maximale, zeitlich gemittelte, abgeleitete Intensität und 5. die akustische Mittenfrequenz.

Die Messung der fünften Größe, der Mittenfrequenz, erwies sich als völlig unproblematisch. Bei den vier ersten Größen, die alle unmittelbar mit der Stärke des Ultraschallfeldes zu tun haben, gab es allerdings einige Probleme, die diskussionswürdig sind.

Fazit aus dem Ringvergleich nach IEC 61157:

1. Dies war eine vergleichsweise einfache Messaufgabe bei feststehendem Schallbündel und mittlerer Frequenz.
2. Die Exposimetrie diagnostischer Ultraschallgeräte erfordert eine hochwertige apparative Ausstattung sowie einschlägiges technisches Know-how und Erfahrung.
3. Bei der Bewertung von Messergebnissen ist zu berücksichtigen, dass selbst bei modernster Messausstattung mit Messunsicherheiten von typischerweise $\pm 10\%$ bis $\pm 35\%$ zu rechnen ist.
4. Darüber hinaus sind im Einzelfall weitere und unvermutete Abweichungen möglich. Um diese möglichst auszuschließen, bedarf es kontinuierlicher Qualitätssicherungs-Anstrengungen und Kontrollen.

Lit.: K. Beissner (1998) Ultraschall-Ringvergleich nach IEC 1157 im Anschluß an das 117. PTB-Seminar –Meßtechnische Prüfung von Medizinprodukten (3)- PTB-Bericht MA-58 Braunschweig 1998 ISBN 3-89701-127-1

Abstract 3

„Übersicht über konventionelle und spezielle Betriebsarten von Ultraschalldiagnostik-Geräten unter dem Aspekt des Energieeintrages und den Randbedingungen zur Leistungsmessung“

Klaus-Vitold Jenderka

Institute of Medical Physics and Biophysics, Medical Department of the Martin-Luther-University, Halle-Wittenberg, D-06097 Halle

Zusammenfassung

- Die höchste Exposition ist bei den Doppler-Verfahren zu erwarten, insbesondere beim Duplex- oder Triplex-Mode.
- Die im ODS angezeigten Indizes haben einen großen Fehlerbereich, Kontrollmessungen sind notwendig.
- Zur exakten Vermessung der Schallfelder können Eingriffe in die Geräte notwendig werden (Trigger-Signale).
- Zur Zeit ist keine kontinuierliche Aufzeichnung der gewählten Betriebsarten und auftretenden Indizes MI und TI während einer Untersuchung verfügbar.

Abstract 4

„Sind die heute in Deutschland geltenden Sicherheitsbestimmungen und Qualitätsstandards für diagnostische Ultraschallgeräte ausreichend?“

H.G. Trier

Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

In Deutschland ist eine Datenbasis für korrekte epidemiologische Untersuchungen für vor 1992/93 hergestellte Systeme im Allgemeinen nicht vorhanden. Z.T. liegen lückenhafte Angaben vor (seit ca. 1985 Pre-Amendment values der FDA). Geräte aus dieser Zeit ohne Deklaration der Ausgangswerte sind aber von der Anwendung am Patienten bis heute nicht ausgeschlossen.

Für Systeme, die nach 1992/93 bis heute hergestellt sind, liegt eine Deklaration von primären Parametern der Ausgangswerte vor. Die Herstellerangaben sind aber für korrekte epidemiologische Untersuchungen wegen Schwächen in der QS nicht allgemein und nur bedingt verwertbar. Nachprüfungen sind erforderlich, besonders wegen beobachteter zu niedriger Angabe der Ausgangsleistung durch die Hersteller.

Die Ableitung des Bioeffekt-Potenzials bei den Systemen, die eine Deklaration primärer Parameter erfüllen, ist grundsätzlich möglich. Soweit abgeleitete Werte

(Thermische und Mechanische Indizes nach ODS) vorliegen, sind sie für korrekte epidemiologische Untersuchungen zum großen Teil ungeeignet wegen fehlerhafter oder unvollständiger Herleitung (z.T. erhebliche Unterschätzung des Bioeffektpotenzials).

Daher wäre für eine Studie eine (freiwillige) Herleitung der Parameter für Bioeffekt-Potential nach heutigem Wissenstand notwendig. Eine gesetzliche Grundlage für die Bewertung und Selektion der heutigen Systeme auf dieser wissenschaftlichen Grundlage besteht bisher nicht. Für die nächsten Jahre zeichnet sich aufgrund der normenpolitischen Konflikte und aus wirtschaftlichen Gründen keine sichere Änderung der Situation ab.

Abstract 5

„Biologische Wirkung von Ultraschall: Schwellenwerte“

M. Delius

*Klinikum der Universität München, Institut für chirurgische Forschung, -
Großhadern- Marchioninister. 27, 81377 München*

Über die Bedeutung der Ultraschalldiagnostik gibt es heute keine vernünftigen Zweifel. In den letzten 10 Jahren sind jedoch drei Befunde bekannt worden, die nachdenklich machen.

1. Anfang der neunziger Jahre wurde bekannt, dass Ultraschall Lungenblutungen hervorrufen kann. Zunächst wurde eine Schwelle unter 1 MPa ermittelt, bei Anwendung von 30 kHz Ultraschall war sie auf 150 kPa verringert. Bei Verwendung eines kommerziellen diagnostischen Ultraschallgeräts von 4 MHz Frequenz unter in der humanen Diagnostik üblichen Bedingungen wurden diese Nebenwirkung auch im Tierversuch an Affen nachgewiesen.
2. Ein Schwellenwert <1 MPa warf die Frage auf, ob die Lunge ein Sonderfall ist oder die Schwelle in anderen Organen ähnlich ist. Die Einführung der Ultraschall-Kontrastmittel mit der Injektion einer hohen Zahl von Kavitationskeimen in die Zirkulation war der entscheidende Anlass, die Schwellenwerte erneut zu überprüfen. Ultraschall verursacht petechiale Blutungen, z. B. in der Haut oder im Darm. Es wurde gefunden, dass die Schwellenwerte zur Erzeugung von Petechien nicht viel höher waren als bei der Lunge und bei 0.4-0.8 MPa lagen. Kürzlich wurde publiziert, dass der Gebrauch eines kommerziellen diagnostischen Ultraschallgeräts mit 2,5 MHz Frequenz unter in der humanen Diagnostik üblichen Bedingungen Petechien erzeugt. Der mechanische Index (MI) betrug nur 0,4. Dazu kommt der neue Befund, dass bei Ultraschallpulsen die Zugwelle um eine Größenordnung mehr Blutungen erzeugt, als ein identischer, positiver Druckpuls.
3. Ob es *in utero* bei Exposition mit Ultraschallwellen zu Blutungen kommen kann, wurde mit schwachen Stoßwellen des elektrohydraulischen Lithotripters untersucht. Fetale Blutungen wurden am Kopf und den sich bildenden Knochen gefunden, die Schwelle lag auch hier <1 MPa. Ein Versuch mit gepulstem Ultraschall unterstützte das Ergebnis und fand eine Schwelle von 2.5 MPa. Dem Verfasser ist nicht bekannt, ob ein entsprechender Tierversuch mit

diagnostischem Ultraschall durchgeführt worden ist; ein Ergebnis ist demnächst zu erwarten.

Schlussfolgerungen:

1. Ultraschall-Kontrastmittel bei gleichzeitigem Einsatz von diagnostischem Ultraschall verursachen petechiale Blutungen. Die Keime persistieren viele Stunden im Körper.

Empfehlung 1: Der "mechanical index" muss am Gerät angezeigt werden. Werte $>0,4$ können Nebenwirkungen verursachen. Wie bei einer Lithotripsie sollte eine erneute Untersuchung mit Ultraschall erst nach einem Intervall von 24 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels erfolgen.

2. Im Fötus können an den sich bildenden Knochen Blutungen auftreten, die eine potenzielle Gefährdung darstellen.

Empfehlung 2: Ein $p^- >1$ MPa im Untersuchungsfeld ist zu vermeiden. Ursachen und Folgen dieser Ultraschallwirkung sind noch nicht bekannt. Sie müssen möglichst intensiv erforscht werden.

Abstract 6

„Die thermische Wirkung von Ultraschall“

H.-D. Rott

Universität Erlangen, Institut für Humangenetik, Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen

liegt nicht vor

Abstract 7

„Nicht-thermische, nicht-kavitative Wirkungen von Ultraschall“

E. Rosenfeld

Fachhochschule Merseburg, Fachbereich Informatik und angewandte Naturwissenschaften, Geusaer Straße 88, 06217 Merseburg

Bei den Bioeffekten des Ultraschalls hat sich neben Wärmeentwicklung und Kavitation der Schallstrahlungsdruck als wichtigster Wirkungsmechanismus erwiesen. In seiner Folge treten Kräfte auf Grenzflächen und freie Partikel in Flüssigkeiten auf und es bilden sich akustische Strömungen aus, die wiederum sekundäre Wirkungen auslösen. Es kann zur Separation und Aggregation von Teilchen einer Suspension in den Bewegungsbäuchen stehender Wellen kommen. Mechanisch empfindliche Zellen können durch Schallstrahlungskräfte beeinflusst werden. Akustische Strömungen können Scherkräfte hervorrufen und den Transport von Stoffen und Wärme verstärken. In der Nähe von Grenzflächen lässt sich eine

signifikante Diffusionserhöhung nachweisen, die auf eine Reduzierung der ungerührten Schicht zurückzuführen ist.

Die nicht-thermischen, nicht-kavitativen Wirkungen werden oft unter Expositionsbedingungen gefunden, bei denen auch die wesentlich deutlicheren Effekte durch Wärme und Kavitation auftreten. Es fehlt vor allem an *in-vivo* Untersuchungen, die gezielt die nicht-thermischen, nicht-kavitativen Mechanismen zum Gegenstand haben, um deren Anteil an Bioeffekten des diagnostischen Ultraschalls genauer beschreiben und mögliche potenzielle Risiken besser vorhersagen zu können.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass die hier diskutierten mechanischen Effekte des Ultraschalls keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken in der Ultraschalldiagnostik erwarten lassen. Es gelten einige Vorbehalte bei höheren Schallintensitäten und bei der Verwendung von Kontrastmitteln, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebeneffekten erhöhen.

Abstract 8

„Möglichkeiten der Expositionsmessung von Ultraschall in der klinischen Routine“

M. Schießer

Universitäts-Frauenklinik, Ultraschallabteilung, Voßstr. 9, 69115 Heidelberg

Es sollen vier Fragen behandelt werden:

1. Wie wurde bislang das Risiko "US/Doppler" in Studien definiert?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden exemplarisch 3 Studien zur Ultraschallexposition von Salvesen (veröffentlicht 1993, 1999) und Kieler (1998 /s. Lit.*), die sich auf neurologische outcomes bezogen, von denen nur bei der „Nicht-Rechtshändigkeit“ Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, zitiert. Die Daten stammen aus den Jahren 1979-1981, bzw. 1985-1987. Die dort beschriebene Exposition ist, gemessen an heutigem Standard, als deutlich geringer anzusehen, zumal die Untersuchungen erst ab der 15. SSW, bzw. 19./32. SSW durchgeführt wurden. Zudem wurden die meisten Patientinnen nur 1x bis maximal 3x sonographiert, wobei dabei nur festgehalten wurde, dass eine Ultraschalluntersuchung stattgefunden hatte. Über die Dauer der Exposition gibt es keine Angaben.

Ein deutliches "crossover" von der nichtexponierten zur sonographierten Gruppe von 3-19% reduziert die Aussagekraft der Daten noch weiter.

*Lit.: 1.: Salvesen, Vatten, et al.: Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. BMJ 1993 6 (307):159-164

2.: Salvesen, Eik-Nes: Ultrasound during pregnancy and subsequent childhood non-right handedness: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol.1999;13:241-246.

3.: Kieler, Ahlstein, Haglund et al.: Routine Ultrasound Screening in Pregnancy and the Children's Subsequent Neurologic Development. Obstet.&Gynecology. 1998, 91 (5): 750-756

2. Welche Parameter können kontrolliert werden?

Prinzipiell kann die Art der Exposition (welches Ultraschallverfahren, Schwangerschaftszeitpunkt und Zeitdauer der Untersuchung) festgehalten werden.

Es wurde ein in der Literatur beschriebenes graphisches Verfahren vorgestellt, bei dem über der Zeitachse entweder die Art des Ultraschallverfahrens (B-Mode, cw- oder pw-Doppler, etc.) oder die Indizes MI und TI aufgetragen werden können.

Lit.: Deane, Lees: Doppler obstetric ultrasound: a graphical display of temporal changes in safety indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 418-423

3. Sind diese Parameter in der klinischen Routine erfassbar?

Prinzipiell wäre die oben vorgestellte graphische Methode mittels Videoaufzeichnung während des Untersuchungsganges denkbar. Bislang steht ein solches Verfahren jedoch nicht routinemäßig zur Verfügung.

4. Welche sonstigen Probleme bestehen in der klinischen Routine?

Hier wurden folgende Punkte benannt:

In Deutschland gibt es einen 1999 überarbeiteten Indikationskatalog von der AG materno-fetale-Medizin. Während für einige der dort genannten Gründe keine Evidenz vorliegt, sind bei den Indikationen "fetale Wachstumsretardierung" und Abklärung von Herzfehlern dopplersonographische Untersuchungen unerlässlich.

Weitere Probleme stellen die nicht im Mutterpass dokumentierten Ultraschalluntersuchungen (z.B. US außerhalb der vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen, 3 D-Ultraschall, etc.), sowie neue Ultraschallmethoden, wie z.B. das „harmonic imaging“, bei dem eine höhere Energie als beim B-Mode appliziert wird, dar.

Die Cardiotokographie (CTG), eine Routineüberwachungsmethode, basiert ebenfalls auf einem Ultraschallverfahren (dem pw-Doppler) und stellt somit eine zusätzliche Störgröße dar.

Abstract 9

„Grundlagen zu den vulnerablen Phasen in der Embryonal- und Fetalentwicklung“

C. Sergi

Pathologisches Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220, 69120 Heidelberg

Die menschliche Embryogenese stellt die Entwicklung des Keimes dar. Die Embryonalperiode dauert von der Befruchtung des Eies über die Furchung und Gastrulation bis zur Bildung der Organanlagen (Ende der 8. Entwicklungswoche). Die Transformation zum Fötus umfasst das Verschwinden der 2.-4. Kiemenspalte, die Gesichtsentwicklung und die Rückverlagerung des physiologischen Nabelbruchs. Die Embryonalperiode kann in unterschiedliche Stadien eingeteilt werden.

Ein jeweils spezifisches Entwicklungsstadium des menschlichen Embryos wird durch sein Alter, seine Größe oder aufgrund morphologischer Kriterien wie der Ausbildung des Primitivstreifens, des Neuralrohres oder der Extremitätenanlagen charakterisiert. Die erste Einteilung der Embryogenese erfolgte in "Horizonten" nach Streeter und wurde durch die sog. Carnegie-Stadien (Tabelle I) ersetzt.

Tabelle 1: Carnegie Stadien:

Zeit	Stadium	Einzelne Morphologische Kriterien
1. Woche: <i>Tubenwanderung</i>	1	Befruchtete Eizelle
	2	Furchung, Differenzierung
	3	Blastozyste
2. Woche: <i>Implantation</i>	4	Anheftung und Implantationskollaps
	5	2-blättrige Keimscheibe, Amnionhöhle, primärer Dottersack
3. Woche: <i>3-blättrige Keimscheibe</i>	6	Primitivstreifen und embryonales Mesoderm
	7	Chordafortsatz, Haftstiel, Allantoisdivertikel, Blut- und Gefäßbildung
	8	Primitivgrube, Chordakanal, Axialkanal
	9	Neuralfalten, Herzanlage, Abfaltung vom Dottersack
4. Woche: <i>Abfaltung</i>	10	Fusion der Neuralfalten, 2 Schlundbögen, Augenfurchen
	11	Verschluss des Neuroporus anterior, Augenbläschen
	12	Verschluss des Neuroporus posterior, 3 Schlundbögen, Armknospen
	13	Beinknospen, Linsenplakode, Ohrbläschen
5.-8. Woche: <i>Organogenese</i>	14	Linsengrübchen und Augenbecher
	15	Hirnbläschen, Linsenbläschen, Riechgrübchen, Antitragus, Handplatte
	16	Nasengrübchen nach ventral, Ohrhöckerchen, Fußplatte
	17	Vergrößerung des Kopfes, Augen-Nasen-Furche
	18	Abgrenzung von Ellenbogen und Zehenstrahlen, Verknöcherung
	19	Verlängerung und Ausbreitung des Rumpfes
	20	Verlängerung der oberen Gliedmaßen
	21	Hände und Füße einwärts
	22	Augenlider und äußeres Ohr entwickelt
	23	Kopf gerundet, Körper-Gliedmaßen ausgebildet

In der embryologischen Sammlung der amerikanischen Carnegie-Institution wurden die wichtigsten Schritte des menschlichen Embryos zusammengefasst und in 23 Gruppen eingeteilt.

Die Fortsetzung der Embryogenese ist die Foetogenese, bei der die Entwicklung der Organe mit deren geweblicher Histogenese bis zum Schwangerschaftsende stattfindet. Das Schwangerschaftsalter ist um 2 Wochen gegenüber dem Befruchtungsalter verschoben, weil dort vom ersten Tag der letzten Regel an gerechnet wird.

In der Foetalperiode setzen einige Organe wie das Kleinhirn, die Großhirnrinde und einige Abschnitte des Urogenitalsystems ihre Differenzierung fort (Tabelle II). Während der Foetalperiode findet auch die Entwicklung des intrahepatischen Gallengangssystems der Leber statt. Neben der wichtigen hämopoietischen Rolle der Leber darf die extrem wichtige Differenzierung und Entwicklung der periportal Hepatozyten nicht vergessen werden. Die Reifung der Gallengänge ist ein Prozess, der kontinuierlich und aktiv bis zum Geburtstermin fortschreitet. Eine schnelle Verzweigung des intrahepatischen biliären Systems findet sich vor der 20. und nach der 32. Schwangerschaftswoche, so dass eine Ratio zwischen Zahl der Gallengänge und Zahl der Portalfelder von weniger als 0,9 zum Geburtstermin nicht als pathologisch angesehen werden sollte.

Das Entwicklungsstadium des Embryos ist für die Wirkung von Teratogenen maßgebend. Die Vorkeimblätterperiode ist die Periode zwischen der Befruchtung und der Ausbildung der Keimblätter. Nach allgemeiner Auffassung gibt es für die Wirkungsweise eines Teratogens in der Vorkeimblätterperiode zwei Möglichkeiten:

1. Das Teratogen führt zu einer Schädigung aller oder des größten Teils der Zellen mit Folge des Absterbens des sich entwickelnden Embryos.
2. Das Teratogen führt zu einer Schädigung einzelner Zellen mit Folge einer eigenen Kompensation des Embryos ohne Erscheinen eines Defektes.

In der Keimblätterperiode sind die meisten teratogenen Stoffe hoch wirksam und lösen Fehlbildungen verschiedener Art aus. Die Art der erzeugten Defekte hängt

davon ab, welche Organanlagen zum Zeitpunkt der Teratogenwirkung am empfindlichsten sind. Die frühen Differenzierungsstadien der Organe besitzen die höchste Empfindlichkeit. Störungen in dieser Phase können zu Defekten führen. Die einzelnen Organe durchlaufen jedoch ein Differenzierungsstadium nicht allein. Ein oder mehrere teratogene Stoffe können mehrere Organanlagen in einem oder in mehreren Entwicklungsfeldern fehlbilden. Darüber hinaus können verschiedene biochemische Reaktionen ausgelöst werden, welche in spezifische Stoffwechselforgänge in unterschiedlichen Entwicklungsstadien eingreifen. Da unterschiedliche Spezies, Stämme und Unterstämme auf gleichartige teratogene Stoffe unterschiedlich reagieren, ist die Bedeutung des Genotyps von enormer Bedeutung. Verschiedene Fehlbildungen können womöglich auch auf eine zugrunde liegende genetische Labilität zurückgeführt werden. Jede teratologische Untersuchung setzt eine sorgfältige Studie der Embryologie und des Genoms voraus.

Tabelle 2: Determinationsperiode einzelner Hirn-Fehlbildungen im Vergleich zu normaler embryofetaler Entwicklung des neuralen Systems

Zeit	Entwicklung	Fehl-Entwicklung
13-15 Tage	Primitive Neuralgrube	
16-17 Tage	Notochorda	
17-21 Tage	Neuralplatte	Araphie, Amyelie
26 Tage	Schluss des anterioren Neuroporus	Encephalocele, Cranioschisis
27-28 Tage	Schluss des posterioren Neuroporus	Rachischisis (Spina bifida)
31-32 Tage	5-Bläschenbildung	Holoprosencephalie
33 Tage	Hirnnerven III-XII	Agenesie der Hirnnerven
37 Tage	Kleinhirn-Erscheinung	Kleinhirn-Hypo-/Aplasie
37 Tage bis 5 Monate	Kleinhirn-Entwicklung	Kleinhirn-Dysplasien
35-36 Tage	Rindenbildung-Beginn	
47 Tage	Kommissuren-Bildung	Balkenmangel
47 Tage	3-Schichtenbildung des Großhirnes	
47 Tage bis 8 Monate	Großhirnrinde-Entwicklung	Rindendifferenzierungsstörung
6 Monate	Abschluss der Kommissuren-Bildung	

Abstract 10

„Postnatale Diagnostik möglicher Ultraschall-Effekte“

B. Beedgen

Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik, Heidelberg –FIPS, Voßstr.9, 69115 Heidelberg

Zunächst wurden verschiedene theoretisch denkbare Wirkungen von Ultraschall vorgestellt: Steigende Abortraten, Mangelentwicklungen des Feten im Mutterleib, teratogene (fruchtschädigende) Wirkungen bis hin zu Entwicklungsstörungen im Kindesalter. Diese können sich als Sprach-, Hör- und/oder Sehstörungen, Intelligenzdefekte oder Linkshändigkeit (wobei zu diskutieren bleibt, ob der Begriff Störung zutrifft) äußern.

Zur Häufigkeit von Fehlbildungen bei Neugeborenen ist zu sagen, dass schwere Einzelfehlbildungen in 3% aller Fälle auftreten und multiple Fehlbildungen in 0,7%.

Man geht davon aus, dass es in ungefähr 10-15% aller Frühschwangerschaften schwere Fehlbildungen gibt, die jedoch zum größten Teil intrauterin absterben.

In ca. 20% aller Fälle liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, 6% lassen sich auf Chromosomenanomalien und ca. 3% aller Fälle auf mütterliche Erkrankungen

und 2% auf kongenitale Infektionen zurückführen. Es ist nicht auszuschließen, dass sich unter der Gruppe der bislang ungeklärten Ursachen auch mögliche Schädigungen durch Ultraschall-Effekte verbergen.

Die diagnostischen Möglichkeiten umfassen zunächst die gründliche klinische Untersuchung des Neugeborenen:

Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang können Hinweise auf das Vorliegen einer intrauterinen Mangelentwicklung geben.

Äußere Fehlbildungen, die sehr diskret sein können, wie z.B. Ohranhängsel, Gefäßanomalien (Hämangiome), Pigmentanomalien, aber auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, u.a.m. sollten im Rahmen einer Studie erfasst werden.

Fehlbildungen innerer Organe werden mit bildgebenden Verfahren erkannt.

Besonders hervorzuheben sind Fehlbildungen an ZNS (z.B. kleine Plexuszysten im Vorderhornbereich), Herz (z.B. ASD-2) oder Nieren (z.B. Zysten, leichte Dilatationen harnableitender Wege).

Weiterhin sollte nach dem 1. Lebensjahr eine entwicklungsneurologische Untersuchung zur Beurteilung des allgemeinen Entwicklungsstandes und zum Ausschluss einer infantilen Zerebralparese erfolgen.

Nach dem 3. Lebensjahr sollte eine Beurteilung mithilfe eines standardisierten Intelligenztests (z.B. Bayley Development Score) durchgeführt werden sowie ein differenzierter Hörtest.

2 PROTOKOLL ZUM EXPERTENTREFFEN

Anwesende:

Herr Dr. B. Beedgen, *Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik Heidelberg*;
Herr Dr. Klaus Beißner, *Physikalisch-Technische Bundesanstalt in Braunschweig*;
Frau Dr. Uta Bischof, *Universität Heidelberg*;
Frau Prof. Dr. Maria Blettner, *Universität Bielefeld*;
Frau Dr. Jutta Brix, *Bundesamt für Strahlenschutz*;
Herr PD Dr. Michael Delius, *Klinikum der Universität München*;
Herr Dr. Henning Hormann, *Universität Bielefeld*;
Herr PD Dr. Albrecht Jahn, *Universität Heidelberg*;
Herr Dr. Klaus-V. Jenderka, *Universität Halle-Wittenberg*;
Herr Dr. Ingo Langner, *Universität Bielefeld*;
Herr Prof. Dr. Hans-Dieter Rott, *Universität Erlangen*;
Herr Prof. Dr. Eike Rosenfeld, *Fachhochschule Merseburg*;
Frau Dr. Monika Schießer, *Universitäts-Frauenklinik Heidelberg*;
Herr Dipl.-Phys. Jürgen Seidl, *Bundesamt für Strahlenschutz*;
Herr Dr. Consolato Sergi, *Pathologisches Institut Universität Heidelberg*;
Herr Prof. Dr. H.G. Trier, *Universität Bonn*;
Herr PD Dr. Erich Weiss, *Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie des Kreiskrankenhauses Böblingen*.

8:35 Uhr

Begrüßung durch Frau Prof. Dr. M. Blettner (Universität Bielefeld)

9:45 Uhr

Ziele des Expertentreffens vorgestellt von Herrn PD Dr. A. Jahn (Universität Heidelberg)

In seiner Begrüßung benennt Dr. Jahn die folgenden Ziele des Expertentreffens:

1. Klärung der physikalischen, biologischen und medizinischen Grundlagen im Bereich des diagnostischen Ultraschalls in der Schwangerschaft.
2. Identifizierung von möglichen Datenquellen für epidemiologische Studien und Möglichkeiten der Datenerhebung,
3. Beschreibung von möglichen Organschäden in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt während der Schwangerschaft, Identifizierung von „Tracer conditions“, die epidemiologisch zu erheben sind,
4. Erarbeitung von Hypothesen für Wirkungsketten von der Ultraschallexposition zum Schwangerschafts-Outcome,
5. Schaffung eines Netzwerkes unter den Teilnehmern zur Zusammenarbeit und zum Austausch von Informationen.

8:55 Uhr

„Persönliche Vorstellung der Teilnehmer“

9:00 Uhr

Vortrag von Herrn PD Dr. E. Weiss (Frauenklinik Böblingen)

"Sicherheitsaspekte der Ultraschall-Anwendung in der Schwangerschaft aus Sicht der Untersucher und ihrer Fachverbände"

In seinem Vortrag gab der Referent einen Überblick über die verschiedenen Ultraschall-Modi und ihre klinische Relevanz. Des Weiteren ging er auf den Nutzen und auf das "Gefahrenpotenzial" der heute in der Geburtshilfe verwendeten Methoden der Doppleruntersuchung ein. Sein Fazit lautete: Bei sachgemäßer Anwendung ist der Doppler aus heutiger Sicht unverzichtbar. (ausführliche Zusammenfassung siehe Abstract 1, Seite 3)

Diskussion:

Frage: Gibt es eine Indikation zur Doppleruntersuchung während der Embryonalzeit?

Antwort: Bisher gibt es keine Indikation. Vaginaler Doppler könnte prinzipiell zur Fehlbildungsdiagnostik z.B. bei Zwillingsschwangerschaften eingesetzt werden.

Frage: Sehen Sie eine Einsatzmöglichkeit für Kontrastmittel in der Schwangerschaftsdiagnostik (z.B. beim fetofetalen Transfusionssyndrom)?

Antwort: In der klinischen Routine sehen die anwesenden Ultraschallspezialisten keine Indikation, da die Diagnostik mit Doppler zur Verfügung steht.

Frage: Wie hoch schätzen Sie die Rate der unsachgemäßen Anwendung von Dopplerverfahren, wie Duplex und Triplex- Mode, ein?

Antwort: In ca. 50% der Fälle wird im Triplex Mode gearbeitet, ohne auf eine mögliche Gefährdung Rücksicht zu nehmen.

Ein möglicher Regulierungsmechanismus, um dieses zu verhindern, wäre ein automatisches Abschalten des Gerätes bei einer länger andauernden Überschreitung der Richtwerte. Wesentlich sinnvoller wäre allerdings eine bessere Ausbildung der Anwender.

Kommentar Prof. Rott: Die bessere Ausbildung der Mediziner liegt sicherlich auch im Interesse der Industrie und der Anwender, da ein automatisches Abschalten des Gerätes gleichzeitig eine Begrenzung in den Einsatzmöglichkeiten und der Diagnostik bedeuten würde.

9:30 Uhr

Vortrag von Herrn Dr. K. Beißner (Physikalisch Technische Bundesanstalt PTB, Braunschweig)

„Ringvergleich zur Schallfeldmessung nach IEC 61157“

Dr. Beißner von der PTB in Braunschweig berichtete über die Ergebnisse des Ringvergleichs nach IEC 61157. Nach den Ausführungen von Dr. Beißner kann die Stärke eines Ultraschallfeldes prinzipiell auf drei verschiedene Arten beschrieben werden.

1. Man misst die Stärke des Ultraschallfeldes in Wasser.
2. Man korrigiert die in Wasser gemessenen Werte in geeigneter Weise, um annähernd die Verhältnisse in biologischen Körpern zu beschreiben.
3. Man misst die Stärke des Ultraschallfeldes direkt im Körper oder die davon beeinflussten Zustandsgrößen, wie z.B. die Temperatur.

Das Ultraschallfeld kann als ein orts- und zeitabhängiges Druckfeld verstanden werden und es kann prinzipiell durch zwei Feldgrößen beschrieben werden. Der Schalldruck p ist die eine Größe. Die andere Feldgröße ist die Intensität I , die sich aus der Quadrierung des Drucks ergibt und näherungsweise die Energiestromdichte beschreibt. Neben diesen lokalen Größen des Ultraschallfeldes gibt es noch die integrale Größe der Ultraschallleistung P (mW).

Für die Bestimmung des Schalldrucks verwendet man üblicherweise Hydrophone. Für die Bestimmung der Ultraschallleistung verwendet man meistens eine Schallstrahlungskraft-Waage.

Der von der PTB durchgeführte Ringvergleich basierte auf der internationalen Norm IEC 61157, die in Deutschland auch Anwendung findet. Die IEC 61157 ist eine Deklarationsnorm und keine Sicherheitsnorm.

Von den in der Norm aufgeführten Messgrößen sind fünf besonderes klar herausgehoben:

1. Die zeitlich gemittelte Ausgangsleistung
2. Der negative Spitzenschalldruck
3. Die Ausgangsintensität des Bündels
4. Die räumlich maximale, zeitlich gemittelte, abgeleitete Intensität,
5. Die akustische Mittenfrequenz.

Die Größen 1 und 3 beschreiben das thermische Risiko, während die Größe 2 für das mechanische Risiko maßgeblich ist. Im Rahmen des von der PTB durchgeführten Ringvergleichs sollten diese fünf Schallfeldparameter von den Teilnehmern bestimmt werden.

Die Bestimmung der Mittenfrequenz wurde von allen Teilnehmern gleich gut bewältigt. Bei den anderen Größen, welche die Stärke des Ultraschallfeldes beschreiben, gab es größere Probleme.

Dr. Reißner beschränkte sich aufgrund der Kürze der Vortragszeit auf die Darstellung von zwei dieser Größen.

Bei der Bestimmung der Ausgangsleistung in mW kam es besonders bei zwei Teilnehmern zu starken Abweichungen. Bei näherer Untersuchung stellte sich heraus, dass diese Teilnehmer zur Bestimmung der Ausgangsleistung Hydrophone verwendet hatten, wovon eines einen Defekt aufwies, während bei dem anderen verwendeten Hydrophon die Fehlerquelle nicht identifiziert werden konnte.

Die zweite Messgröße ist die Intensität I_{SPTA} in mW/cm^2 . Die aufgetretenen Messungenauigkeiten konnten wieder auf fehlerhafte Messungen mit Hydrophonen zurückgeführt werden. Nach der IEC 61157 liegt die Befreiungsgrenze von der Deklarationspflicht bei einer I_{SPTA} von $100 \text{ mW}/\text{cm}^2$. Bei dem Ringvergleich zeigte sich, dass ein Teil der Intensitätsmessungen unter dieser Grenze lag und andere darüber. So kamen die Teilnehmer zu unterschiedlichen Aussagen, ob deklariert werden muss oder nicht.

Fazit aus dem Ringvergleich:

1. Die Aufgabenstellung für die Messung im Rahmen des Ringvergleiches war relativ einfach.
2. Die Exosimetrie erfordert eine hochwertige apparative Ausstattung mit dem entsprechenden Know-how.
3. Bei der Bewertung der Messergebnisse muss mit berücksichtigt werden, dass selbst bei der modernsten Messausstattung und qualitativ guten Messungen mit Messungenauigkeiten von 10 bis 35% zu rechnen ist.
4. Da im Einzelfall Abweichungen bei der Bestimmung des Schallfeldes nicht von vornherein auszuschließen sind, bedarf es einer kontinuierlichen Qualitätssicherung und Kontrollen der Ultraschallgeräte.

Diskussion:

Fragen: Welche Beziehung besteht zwischen der Leistung der Ultraschallköpfe und der angelegten Spannung?

Antwort: Die Beziehung zwischen der Mittenfrequenz und der Spannung ist im wesentlichen gegeben. Allerdings können die anderen Schallfeldparameter nicht direkt aus der angelegten Spannung hergeleitet werden.

Frage: Können sich die Leistungsparameter, bestimmt nach der IEC 61157, in Abhängigkeit vom Alter des Schallkopfes verändern?

Antwort: Im Rahmen des Ringversuches konnte keine signifikante Beeinträchtigung des Schallkopfes während der Dauer des Versuches festgestellt werden. Es ist aber durchaus möglich, dass der Schallkopf im praktischen Gebrauch unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt ist, z.B. durch das Kontaktmittel, durch mechanische Beschädigungen und durch eine unsachgemäße Pflege. Dies könnte zu einer Veränderung der Ausgangsparameter des Schallkopfes führen. Zur Kontrolle der Funktion der Ultraschallköpfe ist es daher wünschenswert, eine Art TÜV für Ultraschallköpfe einzuführen, im Sinne der Anwender und der Patienten.

Bemerkungen: Eine unsachgemäße Behandlung des Hydrophons könnte das Messergebnis verfälschen. Auch die Verwendung von Hydrophonen nicht etablierter Hersteller führt zu Fehlern bei der Messung mit Hydrophonen. Dies wurde auch von Prof. Rosenfeld aus dem Plenum bestätigt.

9:45 Uhr

Vortrag von Herrn Dr. K.-V. Jenderka (Universität Halle)

*„Übersicht über konventionelle und spezielle Betriebsarten von
Ultraschalldiagnostikgeräten unter dem Aspekt des Energieeintrags und der
Randbedingungen zur Leistungsmessung.“*

Dr. Jenderka stellte in seinem Vortrag mehrere Betriebsarten von Ultraschallgeräten vor. Gegenüber dem Vortrag von Dr. Weiss ging Dr. Jenderka auf neue Modi ein, die zur Zeit in der Schwangerschaftsdiagnostik noch keine große Rolle spielen. In der Zukunft könnten diese Modi allerdings mehr an Bedeutung in der Schwangerschaftsdiagnostik gewinnen.

Hervorzuheben sind die Betriebsarten:

Harmonic Imaging: Mit dieser Betriebsart werden von Kontrastmittel durchsetzte Gewebereiche bzw. gefüllte Hohlräume hervorgehoben. Dazu ist es notwendig mit höheren Leistungen zu arbeiten, um das nichtlineare Verhalten des Kontrastmittels

anzuregen und ein ausreichend großes Restsignal für die Analyse zu erhalten. Ein Einsatz von Kontrastmittel bei der Schwangerschaftsdiagnostik wird zur Zeit nicht in Erwägung gezogen. Allerdings ist bei bestimmten Indikationen und bei der Beschallung der Plazenta, also des mütterlichen und kindlichen Blutkreislaufes, der Einsatz von Kontrastmitteln denkbar.

Tissue Harmonic Imaging: Bei diesen Verfahren werden keine Kontrastmittel eingesetzt. Auch hier wird das Prinzip der Aufteilung der Schallwellen in einen linearen Anteil und einen harmonischen Anteil genutzt, um durch Aufzeichnung des harmonischen Anteils, statt wie bisher des linearen Anteils, eine bessere Auflösung zu bekommen. Aufgrund der höheren Leistungen, die für dies Verfahren notwendig sind, und des in Relation dazu geringen Informationsgewinns ist dies Verfahren nur bedingt geeignet für den Einsatz in der Schwangerschaftsdiagnostik. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass dieses Verfahren in Zukunft eine große Rolle in der Schwangerschaftsdiagnostik spielen wird.

(Einwand Frau Dr. Schießler: Das Verfahren eignet sich besonders gut bei der Fehlbildungsdiagnostik z.B. am Herz und sie geht daher davon aus, dass in diesem Bereich das Tissue Harmonic Imaging eine zunehmende Rolle spielen wird.)

Code Excitation (B-Flow): Mit diesem Verfahren zur Blutflussmessung, welches auf den Prinzipien der Radartechnik beruht, wird das fließende Blut direkt im B-Bild sichtbar gemacht. Es kann zwischen langsam und schnell fließendem Blut unterschieden werden, durch Auswertung zeitlich aufeinanderfolgender Bilder ist die quantitative Beurteilung der Geschwindigkeit möglich. Es werden kodierte Schallpulse verwendet. Aufgezeichnet wird die Streuung des Schalls an den Bestandteilen des Blutes. Um dies zu erreichen muss aufgrund der geringen Streuung der Schallwellen mehr Energie in das Gewebe eingebracht werden. Artefakte wie Aliasing und nicht-eindeutige Tiefenzuordnung werden vermieden. Dadurch ist diese Methode besonders gut geeignet, um auch bei adipösen schwangeren Frauen Blutflussmessungen vorzunehmen.

3-D Imaging: Bei diesen Verfahren werden die Signale so verrechnet, dass ein 3D-Bild entsteht. Da die Neuerung in der Hauptsache in der Verrechnung der empfangenen Schallwellen besteht und es daher zu keiner Veränderung in der Exposition im Vergleich zum herkömmlichen B-Mode Verfahren kommt, ist eine mögliche zusätzliche Gefährdung auszuschließen.

Erwähnt wurde auch das *SieScape-Verfahren*. SieScape ist die Kombination des Panorama-B-Bildes mit dem Power-Doppler-Verfahren zur leichteren Erkennung und übersichtlichen Darstellung von Gefäßstrukturen. Es wurde aber nicht weiter darauf eingegangen.

Näher eingegangen wurde auf das reflektierte Schallsignal, welches die Informationen liefert, die schließlich zur Bildgebung verwendet werden. Eine falsch gewählte PRF (Pulswiederholungsfrequenz) kann bei der Ableitung von Doppler-Spektren zu einer falschen Diagnose führen. Farbinformationen liefern bei Farb-Doppler-Systemen nur qualitative und keine quantitativen Hinweise zur Flussgeschwindigkeit.

Durch die Signalverarbeitung (Demodulation) des reflektierten Signals gehen möglicherweise zusätzliche Informationen verloren. Dr. Jenderka ließ offen, ob es möglich sein könnte, mit diesem nicht gedämpften HF- Signal die Temperatur bzw. Temperaturänderungen im Gewebe zu bestimmen.

Die Gerätehersteller sind nach der DIN EN 61157 angehalten, zu jedem Ultraschallkopf eine Tabelle mit den jeweiligen Schallfeldparametern zur Verfügung zu stellen. Allerdings sind nach Aussage von Dr. Jenderka diese Tabellen nur bedingt geeignet, den medizinisch geschulten Anwendern Informationen zu liefern, mit

welchen Ultraschallbelastungen sie bei der Verwendung des Gerätes zu rechnen haben. Nach Angabe des Herstellers werden die Indizes TI und MI zu 16% überschätzt und zu 31% unterschätzt. Die in den Tabellen aufgeführten Indizes liegen für alle Schallköpfe im Toleranzbereich.

Eine erneute Bestimmung der Indizes durch Dr. Jenderka aufgrund der in der Tabelle angegebenen Ultraschallexpositionsparameter ergab allerdings andere, höhere Werte für die Indizes, als sie vom Hersteller angegeben wurde.

Somit sind die ODS-Indizes ein schlechter und nicht verlässlicher Indikator bei der Beurteilung der mechanischen und thermischen Belastung durch Ultraschall.

10:45 Uhr

Vortrag von Herrn Prof. Dr. H.-G. Trier (Universität Bonn)

„Sind die heute in Deutschland geltenden Sicherheitsbestimmungen und Qualitätsstandards für diagnostische Ultraschallgeräte ausreichend?“

Prof. Dr. Trier unterschied in seinem Vortrag zwei Parameterklassen, die wichtig sind für eine Datenerfassung im Rahmen einer epidemiologischen Studie: primäre Größen und sekundäre Größen. Die primären Größen umfassen die Expositionsparameter des Schallfeldes, die Beschallungsdauer, den Zeitpunkt der Beschallung und andere messbare Expositionsmaße. Die sekundären Größen oder auch Bioeffektgrößen beschreiben die induzierten Bioeffekte und die daraus resultierenden Outcomes.

Im ersten Teil seines Vortrages ging Prof. Dr. Trier auf die primären Größen ein. Diese werden durch die technischen Voraussetzungen des eingesetzten Ultraschallgerätes bestimmt.

Für die Geräte, die vor 1992/93 gebaut und in der Ultraschalldiagnostik eingesetzt wurden, liegen keine Informationen über die Expositionsparameter des Schallfeldes vor. Geltung hatten zu dieser Zeit nur die Bestimmungen der FDA (U.S. Food and Drug Administration, USA), die für Europa nicht verbindlich waren.

Nach 1993 wurde die Deklarationspflicht nach DIN EN 61157 in Deutschland eingeführt. Erst ab diesem Zeitpunkt wäre es möglich, im Rahmen einer epidemiologischen Studie deklarierte physikalische Angaben über die Ultraschallexposition zu machen.

Problematisch ist allerdings, dass auch heute noch viele Altgeräte in Gebrauch sind, die nicht dieser Deklarationspflicht unterliegen. Für diese Geräte kann daher die Exposition nicht bestimmt werden. Zudem unterliegen die Geräte, unabhängig davon, ob es sich um Alt- oder Neugeräte handelt, keiner regelmäßigen Qualitätskontrolle und Wartung.

Eine Veränderung der Ausgangsleistung durch unsachgemäße Bedienung und Wartung oder durch Alterungsprozesse kann daher nicht kontrolliert oder ausgeschlossen werden. Auch bei einem Update der Steuerungssoftware durch den Hersteller ist es möglich, dass sich die deklarierten Schallfeldmessgrößen verändern können. Auch dies wird nicht kontrolliert und trägt dazu bei, dass die Informationen über die tatsächliche Ultraschallexposition während der Untersuchung nicht angegeben werden können.

Hinzu kommt, dass für die modernen diagnostischen Ultraschallverfahren die herkömmlichen Methoden der Schallfeldbestimmung zur Bestimmung der Ultraschallexposition nicht ausreichen. Speziell erwähnt wurden die

multifunktionalen Verfahren (Triplex und Duplex-Mode) und diejenigen, die mit multifokalen Zonen und multi-Scans arbeiten.

Problematisch für die Qualitätskontrolle und Sicherheit ist, dass die Verantwortung für die Richtigkeit der Deklaration bei den Herstellern von Ultraschallgeräten liegt und von unabhängigen externen Untersuchungsstellen nicht kontrolliert wird.

In Deutschland beschäftigen sich nur das Medizinprodukte Gesetz (MPG) und die DIN EN 61157 mit der Sicherheit von Ultraschall. Andere Gesetze, wie das Deutsche Eichgesetz und die Verordnung über die Sicherheit medizinisch-technischer Geräte (Medizingeräteverordnung – MedGV), berücksichtigen diagnostische Ultraschallgeräte nicht.

Weiterhin gestaltet sich die Erfassung der Ultraschallexposition dadurch schwierig, dass über 50% der Ultraschalluntersuchungen in Deutschland nicht erfasst und dokumentiert werden.

Die biologischen Wirkgrößen des Ultraschalls sind Temperatur und Kavitationen. Obwohl die Abschätzung von Bioeffekten aufgrund einer Ultraschallexposition mit Hilfe diverser Modelle möglich ist, scheitert dies an der mangelhaften und fehlenden Dokumentation der Ultraschallexpositionsparameter.

Das Konzept des ODS (On Display Standard) mit dem mechanischen Index MI und den thermischen Indizes TIS/TIB/TIC unterschätzen den „reasonable worst case“. Der TIC (thermischer Index für Knochen nahe der Körperoberfläche) wird nach diesem Konzept dreifach unterschätzt. Trotz eines wissenschaftlichen Konsenses bezüglich dieser Unsicherheiten, der 1999 in Seattle (Doc. TC 87/169/RM) erzielt wurde, fanden diesbezügliche Änderungen keinen Eingang in das Sicherheitskonzept des ODS.

Wirtschaftlich bedingte Normenkonflikte blockieren die Normungsansätze außerhalb des ODS.

Schwierigkeiten ergeben sich auch bei der Bestimmung der Schallfeldparameter. Die dort eingesetzten Hydrophone schwanken in ihrer Genauigkeit von 15% bis 30%. So kann der I_{SPTA} als Intensitätsparameter bis zu 58% und der Schalldruck bis zu 38% von dem tatsächlichen Wert abweichen.

11:15 Uhr

Vortrag von Herrn PD Dr. M. Delius (Universitätsklinikum München)

„Biologische Wirkung von Ultraschall: Schwellenwerte“

In seinem Vortrag ging Dr. Delius auf die momentan in der Literatur und in der Praxis diskutierten Schwellenwerte für die mechanische Wirkung von Ultraschall ein.

Im ersten Teil des Vortrages wurde die Induktion von Lungenblutungen durch die mechanische Wirkung von Ultraschall besprochen. Es reicht, nach Dr. Delius Ausführungen, schon eine Stosswelle aus, um eine Blutung in der Lunge einer Ratte zu induzieren. Dabei ist die Induktion dieses Effekts von der Zeitdauer der Ultraschalleinwirkung unabhängig. Über den Mechanismus, wie der Ultraschall Lungenblutungen erzeugt, besteht noch Unklarheit. Ein möglicher Mechanismus ist die Ausbildung von transienten Kavitationen. Der Schwellenwert für die Erzeugung von Kavitationen liegt zwischen 0,1 MPa und 0,69 MPa. Die Induktion von Lungenblutungen ist frequenzabhängig und schwankt von 0,1 MPa bei 30 kHz bis zu 1-4 MPa bei 1-4 MHz.

Zusammenfassung des ersten Teils:

1. Ultraschall hat das Potential, Lungenblutungen zu induzieren.
2. Die Schwelle liegt zwischen 0,1 MPa (30kHz) und 1-4 MPa (1-4 MHz).
3. Diagnostischer Ultraschall ist als mögliche Ursache nachgewiesen.

Da die Schwellenwerte für die Lungenblutungen in den Experimenten unter 1 MPa lagen, ging man davon aus, dass Lungenblutungen einen Sonderfall darstellen. Untersuchungen in der Gegenwart von Kontrastmitteln haben allerdings gezeigt, dass auch in anderen Geweben, bei gleichen Schwellen, Blutungen induziert werden können. Es konnten weiterhin in einer Reihe von Tierexperimenten petechiale Blutungen am Darm und an der Haut nachgewiesen werden.

Dr. Delius stellte in diesem Zusammenhang ein Experiment vor, welches in seinem Labor durchgeführt wurde. Ein Teil der Haut der kahlgeschorenen Bauchdecke eines Hundes wurde mit Folie bedeckt, während der andere Teil der Haut frei lag. Stoßwellen, die auf die so präparierte Bauchdecke appliziert wurden, erzeugten petechiale Blutungen nur in dem Bauchdeckenareal, welches nicht mit Folie bedeckt war. Die Folie verhindert, nach der Hypothese, die Entstehung von transienten Kavitationen und damit die Bildung von petechialen Blutungen.

Es zeigte sich, auch in einer Reihe von Experimenten anderer Forschergruppen, dass der Schwellenwert für die Entstehung von petechialen Blutungen in Gegenwart von Kontrastmitteln im Bereich von 0,4 MPa bis 3,6 MPa liegt. Dies ist durchaus im Bereich der Schwellenwerte für Lungenblutungen.

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass die Entstehung von petechialen Blutungen abhängig ist vom negativen Schalldruck (Dekompressionsdruck). Ebenso ist es gelungen, auch mit diagnostischem Ultraschall Blutungen zu induzieren.

Zusammenfassung des zweiten Teils:

1. Ultraschall hat das Potenzial, petechiale Blutungen in Haut und Darm zu erzeugen.
2. Die Schwelle liegt bei 0,4 MPa (400 kHz) – 3 MPa (elektrohydraulische Stosswelle).
3. Diagnostischer Ultraschall ist als Ursache für petechiale Blutungen nachgewiesen
4. Der Dekompressionsdruck ist entscheidend daran beteiligt.

Dass Ultraschall auch in Abwesenheit von Gaseinschlüssen und Kontrastmitteln Blutungen erzeugen kann, ist von Dalecki et al. 1997 (Ultrasound Med. Biol. 23:287-297) für Stoßwellen (1 MPa, 1 μ s) und in Dalecki et al. 1999 (Ultrasound Med. Biol. 25: 1139-1144) für den diagnostischen Ultraschall mit der entsprechenden Exposition (2,5 MPa, 10 μ s Pulse) an Mäusefeten gezeigt worden.

Es resultieren Blutungen im Bereich der Extremitäten und des Schädels.

Zusammenfassung dritter Teil:

1. Ultraschall hat das Potential Blutungen an Föten zu erzeugen.
2. Schwelle: <1MPa (1 μ s Stoßwellen), 2,5 MPa (10 μ s Pulse)
3. Diagnostischer Ultraschall als Verursacher noch nicht eindeutig gesichert

Diskussion:

Frage: Besteht die Möglichkeit, dass die im Experiment am Föten beobachteten Blutungen während des bzw. durch den Geburtsvorgang verursacht wurden? Dies ist normal und kommt bei vielen natürlichen Geburten vor.

Antwort: Dies ist möglich. Umgehen kann man dieses Artefakt dadurch, dass man die Mausfeten per Kaiserschnitt zur Welt bringt.

Frage: Durch die Bewegung der Maus während des Experiments kann sich die Lage des beschallten Areals verändern. Wurde bei den Experimenten dafür gesorgt, dass die Maus sich nicht bewegt und kann bei einer Narkose das Narkotikum Nebeneffekte haben?

Antwort: Die Mäuse werden, wenn sie nicht narkotisiert sind, so fixiert, dass sich die Lage des beschallten Areals während der Exposition nicht verändert.

Es ist aber in der Tat möglich, wenn man die Maus narkotisiert, dass das Ergebnis anders aussieht als bei einer nicht narkotisierten Maus. Die Ursache dafür ist aber nicht unbedingt auf eine „bessere“ Immobilisierung zurückzuführen.

Frage: Wie sieht es mit der Übertragbarkeit auf den menschlichen Fötus aus, der um ein vielfaches größer ist als ein Mausfötus.

Antwort I: Für thermische Effekte spielt sicherlich die Größe des beschallten Objektes eine Rolle, die mechanischen Effekte sind unabhängig von der Größe und können ebenso lokale Blutungen erzeugen wie bei Mäuseföten. Es ist allerdings möglich, dass durch das große Regenerationspotential diese Effekte für die Entwicklung der Föten keine Rolle spielen.

Antwort II: Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist nicht gesichert. Kavitationen und mechanische Wirkung können abhängig sein von der Spezies.

11:45 Uhr

Vortrag von Herrn Prof. Dr. M. Rott (Universität Erlangen)

„Die thermische Wirkung von Ultraschall“

In seinem Vortrag referierte Prof. Dr. Rott über die thermische Wirkung von diagnostischem Ultraschall und die Bedeutung für die Sicherheit bei der Schwangerschaftsuntersuchung.

Mit einer nennenswerten Erwärmung durch diagnostischen Ultraschall, schließt man die Schallkopf erwärmung aus, ist erst ab der 12. Schwangerschaftswoche zu rechnen. Dann beginnt nämlich die Kalzifizierung der Knochen. Gerade in der Nähe der Knochen ist aufgrund des hohen Absorptionskoeffizienten mit einer starken Erwärmung zu rechnen.

Von den Verfahren, die in der Ultraschalldiagnostik während der Schwangerschaft eingesetzt werden, verfügt der pw-Doppler über das größte Potential, um eine nennenswerte Erwärmung der Feten zu erreichen. Der pw-Doppler hat gegenüber den bildgebenden Verfahren wie M- und B-Mode eine bis zu 100fach höhere I_{SPTA} . Auch vom cw-Doppler, mit einer gegenüber dem gepulsten Doppler 10fach niedrigeren Intensität, ist keine nennenswerte Erwärmung zu erwarten.

Bei der Ermittlung der Erwärmung muss neben dem beschallten Gewebetyp, der Ultraschall exposition auch der Kühlungseffekt durch den Blutkreislauf berücksichtigt werden. So kann durch einen pw- Doppler in Knochennähe innerhalb von 30 sec eine Temperaturerhöhung um 5 °C erreicht werden, wobei die Temperatur bei längerer Beschallung nicht weiter ansteigt. Innerhalb von 20 sec nach dem

Ausschalten des Dopplers wird wieder die normale Körpertemperatur erreicht. Unter Berücksichtigung des schnellen Abkühlungseffekts könnte man theoretisch nach 1 min wieder mit einer pw-Dopplerbeschallung beginnen, ohne dass eine Gefährdung des Feten daraus resultieren würde.

Besonders gefährdet sind knochen nahe Gewebe. Dazu gehört vor allem das Nervengewebe. Hier sind, wenn überhaupt, Schäden zu erwarten, die sich in Verhaltensstörungen äußern könnten.

Die Experimente zur Erwärmung von biologischen Geweben sind an Tiermodellen durchgeführt worden. Hier stellt sich allerdings die Frage der Übertragbarkeit auf den Menschen, da ein Teil der Versuchstiere über eine höhere natürliche Körpertemperatur verfügt als der Mensch. Eine Temperaturerhöhung um zwei Grad würde sich demnach bei einer Ratte mit einer Durchschnittskörpertemperatur von 38,5 °C anders auswirken, als bei einem Menschen mit einer Körpertemperatur von 37 °C.

Unter den Experten ist man sich uneinig darüber, ob eine Erhöhung der Körpertemperatur auf 41 °C bei der Ratte einen ähnlich schädigenden Einfluss hat wie beim Menschen. Prof. Dr. Rott geht davon aus, dass eine Körpertemperatur von 41 °C bei Säugetieren, unabhängig von der Spezies, für den Organismus schädigend ist.

Fazit: Trotz der thermischen Wirkung von Ultraschall besteht beim diagnostischen Ultraschall bei sachgerechter Anwendung kaum die Gefahr einer Erwärmung über das zulässige Maß hinaus. Somit ist eine teratogen wirkende Erwärmung des Feten durch diagnostischen Ultraschall unwahrscheinlich.

Diskussion:

Frage: Findet die Erwärmung tatsächlich am Knochen statt oder im knochen umgebenden Gewebe?

Antwort: Die Erwärmung findet tatsächlich im Knochen statt und zwar nur an der Oberfläche in einer 2 mm dicken Schicht, wo sich die Transversalwellen in Longitudinalwellen umwandeln.

12:05 Uhr

Vortrag von Herrn Prof. Dr. E. Rosenfeld (Fachhochschule Merseburg)

„Die nicht-thermischen, nicht-kavitativen Wirkungen von Ultraschall.“

Prof. Dr. Rosenfeld stellte in seinem Vortrag Bioeffekte von Ultraschall vor, die nicht auf thermischen und kavitativen Wirkungen beruhen. Besprochen wurde der Strahlungsdruck (Strahlungskraft), die akustischen Strömungen und andere Wirkungen.

Die Schallstrahlungskraft stellt sich als eine zeitlich konstante Kraft auf einen Körper in einem Ultraschallfeld dar. Diese Kraft kann dazu führen, dass Grenzflächen Verschiebungen oder Deformationen erfahren oder dass freie Partikel einer Suspension im Schallfeld bewegt werden. In stehenden Wellen können so z.B. Blutzellen streifenförmige Anordnungen bilden. Ultraschall therapeutischer Leistung kann aufgrund der Schallstrahlungskraft zu Sinnesreizungen, z.B. im Hörorgan, führen.

In absorbierenden Medien werden durch den Schallstrahlungsdruck Gleichströmungen hervorgerufen, die auch als Quarzwind bezeichnet werden. Die Stärke der akustischen Strömungen ist von der Frequenz, der Absorption des Mediums und in gewissem Maße von der Laufstrecke des Schalls in der Flüssigkeit abhängig.

Der Quarzwind verringert beim Auftreffen des Schalls auf eine Grenzfläche die Dicke der „ungerührten Schicht“ entlang dieser Fläche. Dadurch werden Diffusionsprozesse erleichtert, die auch das Geschehen in und an Membranen beeinflussen können.

Akustische Strömungen werden als Ursache für eine Reihe von *in vitro* gefundenen Effekten angesehen, so z.B. die Agglutination von Blutzellen (Pohl et al. 1995) oder die Minderung der absorptionsbedingten Temperaturerhöhung an der Grenzfläche zwischen Gewebe und Knochen (Wu 1995). Die synergistische Wirkung von akustischen Strömungen und bestimmten, pharmakologisch wirksamen Substanzen sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Zahlreiche Untersuchungen existieren z.B. zur Ultraschall-gestützten Thrombolyse, bei der auch die genannten Mechanismen eine Rolle spielen könnten.

Die nicht-kavitative, nicht-thermische Wirkung von diagnostischem Ultraschall stellt nach dem bisherigen Wissen kein zusätzliches Risiko in der klinischen Ultraschallanwendung dar. Nennenswerte Effekte sind erst mit therapeutischem Ultraschall oder bei Doppleruntersuchungen mit vergleichbaren Werten in den Schallfeldparametern zu beobachten. Die zu erwartenden Effekte können jedoch in Gegenwart von Ultraschall-Kontrastmitteln eine deutliche Verstärkung erfahren.

Über die synergistischen Effekte von chemischen Wirkstoffen und Ultraschall, wobei Prof. Dr. Rosenfeld besonders den therapeutischen Ultraschall hervorhob, ist bisher wenig bekannt. Hier könnten sich neue Möglichkeiten in der Therapie von Krankheiten ergeben. Auch könnte es sich lohnen, im Rahmen einer Studie die positiven Wirkungen von therapeutischem Ultraschall, wie z. B. die Geweberegenerierung, bezüglich der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen näher zu untersuchen.

Die Schlussfolgerungen von Prof. Dr. Rosenfeld:

Die Strahlungskräfte können eine gerichtete Verschiebung von Teilchen verursachen und zu einer Aggregation von Teilchen führen. Die Strömungen verursachen Scherkräfte und führen zu einem erhöhten Wärme- und Massetransport. Die Wirkung der akustischen Strömung (Quarzwind) ist besonders an Grenzflächen zu beobachten.

Mögliche biologische Effekte sind die Erregung von Zellen, die Beeinflussung von membranahen Prozessen und damit von funktionellen Eigenschaften von Zellen sowie synergistische Effekte mit zugeführten Wirkstoffen und mit Wärme.

Die nicht-thermischen, nicht-kavitativen Effekte treten bei Expositionsbedingungen von therapeutischem Ultraschall und bestimmten Dopplerverfahren auf, oft gemeinsam mit anderen, dominanten Effekten. Die nicht-thermischen, nicht-kavitativen Effekte stellen in der medizinischen Ultraschalldiagnostik sehr wahrscheinlich kein nennenswertes Risiko dar. Sie können aber durch Kontrastmittel verstärkt werden und müssen genauer untersucht werden, vor allem *in vivo*.

Besonderes Augenmerk verdient der therapeutische Ultraschall. Dieser wird mit dem Ziel appliziert, Effekte, z.B. die lokale Erwärmung von bestimmten Körperbereichen, zu erzeugen. Die gezielte Nutzung von nicht-thermischen, nicht-kavitativen Wirkungen könnte interessante Perspektiven in der Ultraschalltherapie eröffnen.

Lit.: Pohl et al (1995) Ultrasound Med. Bio. 21(5):7111-719;

11:20 Uhr

Vortrag von Frau Dr. M. Schießer (Universitäts-Frauenklinik Heidelberg)

"Möglichkeiten der Expositionsmessung von Ultraschall in der klinischen Routine"

In ihrem Vortrag diskutierte Frau Dr. Schießer die folgenden vier Fragen:

1. Wie wurde bislang das Risiko "US/Doppler" in Studien definiert?
2. Welche Expositionsparameter können kontrolliert werden?
3. Sind diese Parameter in der klinischen Routine erfassbar?
4. Welche sonstigen Probleme bestehen in der klinischen Routine?

(ausführliche Zusammenfassung siehe Abstract 8, Seite 7)

12:45 Uhr

Vortrag von Herrn Dr. C. Sergi (Pathologisches Institut Universität Heidelberg, University Hospital Southwell)

„Grundlagen zu den vulnerablen Phasen in der Embryonal- und Fetalentwicklung“

Der Referent gab einen Überblick über die Stadien (nach Carnegie) der Embryonalentwicklung. Des weiteren wies er auf die große Bedeutung der Zeitabhängigkeit von Schädigungen durch Teratogene und die daraus resultierenden Unterschiede in der Ausprägung möglicher Defekte hin. (ausführliche Zusammenfassung siehe Abstract 9, Seite 8)

13:00 Uhr

Vortrag von Herrn Dr. B. Beedgen (Perinatalzentrum, Universitätsfrauenklinik Heidelberg)

„Postnatale Diagnostik möglicher Ultraschall-Effekte“

Der Referent stellte verschiedene theoretisch denkbare schädliche Nebenwirkungen von Ultraschall (steigende Abortraten, Mangelentwicklung des Feten, teratogene Wirkungen bis hin zu Entwicklungsstörungen im Kindesalter) vor. Im 2. Teil ging er auf die diagnostischen Möglichkeiten ein (ausführliche Zusammenfassung siehe Abstract 10, Seite 10).

In der nachfolgenden Diskussion wies Dr. Sergi nochmals auf die Wichtigkeit von neurologischen Untersuchungen bis mindestens zum Abschluss des 3. Lebensjahres hin, da die Myelinisierung der Nerven erst zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen sei. Festgehalten wurde auch das Fehlen von Fehlbildungsregistern in Deutschland, etwa im Gegensatz zu den skandinavischen Ländern.

14:10 Uhr
Mittagspause

14:00 Uhr – 16:30 Uhr WORKSHOPS

Workshop I: Verlauf und Ergebnisse

Teilnehmer: Beißner, Bischof, Jenderka, Rosenfeld, Schießler, Seidl
Moderator und Berichterstatter: Langner

Thema: Welche Spannbreite der individuellen US-Dosis ist im Rahmen des heute bestehenden Sicherheitskonzepts möglich und welche Gesundheitsschäden könnten dadurch (mit) verursacht werden?

Ziel: Einschätzen der Relevanz hypothetischer Wirkungsketten anhand der heute in der Schwangerschaftsdiagnostik üblichen Verfahren/Geräte/Geräteoutputs.

Es sollen Wirkungsketten identifiziert werden,

- a) über die eine Gefährdung praktisch ausgeschlossen (= sehr unwahrscheinlich) ist, wobei Kriterien und Rahmenbedingungen, unter denen dies gegeben ist, definiert werden sollen,
- b) die bei einer epidemiologischen Untersuchung höchste Priorität besitzen sollten.

Methodik: Erarbeiten und Diskussion von hypothetischen Wirkungsketten
Ausgangspunkt ist die Exposition, mit der Fragestellung: Welche Folgen können auftreten?

Folgendes vereinfachte Modell für eine Wirkungskette, bestehend aus vier Abschnitten / Bausteinen, wurde vorgegeben:

1. Ultraschallexposition, Ultraschalleigenschaft/-parameter
2. biologische Wirkung / Bioeffekt
3. Primärschäden in Zelle und Gewebe
4. Gesundheitsschäden der Nachkommen

Vorgehen:

1. Hypothesen zu Wirkungsketten aufstellen; dabei sollen Extremsituationen miteinbezogen werden.
2. Relevanz der Wirkungsketten beurteilen, und zwar anhand der heute vorliegenden Kenntnisse und Rahmenbedingungen zur Gerätetechnik, Untersuchungspraxis, Biophysik, Zellbiologie und Entwicklungsbiologie

Verlauf und Ergebnis:

Erstes Teilziel des Workshops war die Benennung von möglichen, hypothetischen Wirkungsketten bzw. „Bausteinen“ einer solchen Kette, die eine hypothetische Verknüpfung zwischen der Ultraschallexposition und den gesundheitlichen Schäden der Nachkommen beschreiben.

Die Einstiegsdiskussion behandelte zunächst die möglichen Bioeffekte des Ultraschalls. Ein Einstieg auf der Ebene der Ultraschalleigenschaften erschien unpraktisch, da neben den Ultraschallparametern auch eine Reihe anderer Parameter (Absorptionskoeffizienten, Wärmeleitfähigkeit, Viskosität, etc.) Einfluss auf

Bioeffekte und Primärschäden nehmen. Die Diskussion versuchte in erster Linie eine Assoziation zwischen Primärschäden und Bioeffekten.

Folgendes fand Konsens:

- Als relevante Bioeffekte wurden thermische Effekte und mechanische, nicht-kavitative (nicht näher zu spezifizieren) Effekte benannt. Es wird angenommen, dass die mechanischen Effekte gegenüber den thermischen Effekten einen relativ geringen Anteil ausmachen. Als kritischste Zone für die mechanischen Effekte wurde der Übergang von schallhartem zum schallweichem Gewebe genannt.
- Kavitationen sind im Embryo und im Fötus sehr unwahrscheinlich. Zum einen wird die Menge an Kavitationskeimen als verschwindend gering eingeschätzt, zum anderen liegt in Abwesenheit von Kavitationskeimen der Schwellenwert für den notwendigen Schalldruck weit jenseits der in der Diagnostik üblichen Werte.
- Als relevante Primärschäden wurden Gewebsrupturen (Blutungen) und Zellfunktionsstörungen (z.B. Hemmung der Zellteilung) benannt.
- Explizit im Zusammenhang mit thermischen Effekten wurde Zelltod (Nekrose) als direkte Folge ausgeschlossen, da die notwendigen Temperaturen nicht erreicht würden. Späterer Zelltod als sekundäre Folge aufgrund von Zellfunktionsstörungen sei aber möglich.
- Thermische Effekte werden mit Zellfunktionsstörungen und mechanische, nicht-kavitative Effekte mit Gewebsrupturen assoziiert.
- Die Auswahl expositionsbezogener Messgrößen orientierte sich primär an der Praktikabilität der Datenerhebung: mit dem einschränkenden Hinweis, dass dies nur die am „wenigsten schlechte“ Lösung wäre, wurden die Indizes TI und MI des ODS benannt. Die TI- und MI-Indizes sind in den meisten heute verwendeten Geräten implementiert, aber es besteht das (vor einer Studie zu lösende) Problem, dass diese Indizes bisher in keiner Weise dokumentiert werden und dass es keine unabhängige Qualitätskontrolle zur Güte der angezeigten Werte gibt. Generell seien diese Größen innerhalb einer Studie nur dann aussagekräftig, wenn eine Kalibrierung der Ultraschallgeräte mit einem transportablen Messplatz vor Ort durchgeführt wird. Dazu müsste ein vereinfachtes Verfahren zur Messung geeigneter Parameter definiert werden.

Nicht diskutiert werden konnten nicht-kavitative Radikalbildung und Gesundheitsschäden der Nachkommen.

Weitere Statements:

- Es wurde angeregt, für Ultraschallgeräte eine Art Ringversuch mit Hilfe eines transportablen Messplatzes durchzuführen, wobei die vor Ort gemessenen Werte mit den Herstellerangaben und den aktuell angezeigten Werten verglichen werden sollen. Intention: Überprüfung/Qualitätssicherung der geräteseitigen Angaben zur Ultraschallexposition.
- Als großes Defizit wird angesehen, dass bis heute keinerlei automatische Dokumentation der individuellen Ultraschalluntersuchung existiert.
- Eine einzelne Fokalzone (für die die im ODS angezeigten Indexwerte bzw. die auf dem Datenblatt des Gerätes angegebenen Spitzenwerte zutreffen) besitzt eine räumliche Ausdehnung von ca. 2x2 mm (horizontal zur Schallausbreitungsrichtung) und in der Tiefe von ca. 1-5 cm (je nach Schallkopf, Tiefenlage des untersuchten Objekts, etc.). Scan-Verfahren und Multifokalbündel vergrößern dieses Volumen entsprechend.

Workshop II: Verlauf und Ergebnisse

Teilnehmer: Beedgen, Blettner, Brix, Hormann, Rott, Trier, Sergi
Moderator und Berichterstatter: Jahn

Ausgangspunkt waren die Fragen:

„Welche Outcomes sollten im Licht der Präsentationen des Vormittags prioritär untersucht werden?“

„Welcher (hypothetische) Zusammenhang besteht zwischen diesen Outcomes und den bekannten Bio-Effekten von US?“

In der folgenden Diskussion wurden die einzelnen Vorschläge diskutiert und bewertet. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Differenzierung der Outcomes bezogen auf den Expositionszeitpunkt:

- Exposition im ersten Trimenon, insbesondere in den Wochen 4-8:
Diese sehr frühen bildgebenden US-Untersuchungen werden nach Angaben der Perinatalerhebungen zunehmend häufiger durchgeführt. Dabei kommt in der Regel die Vaginalsonographie zum Einsatz, teilweise mit Doppler zur Farbdarstellung der Herzfunktion. Nach Angaben der Experten ist die embryonale US-Belastung bei vaginaler und abdominaler Untersuchungstechnik ähnlich.
Da Traumata zu diesem frühen Zeitpunkt häufig nach dem Alles oder Nichts-Prinzip ablaufen, wird vorgeschlagen, die Abortrate als Outcome-Parameter zu verwenden. Aborte sind im ersten Trimenon recht häufig (15-25% aller Schwangerschaften) und in ca. 50% der Fälle genetisch bedingt (Chromosomenabberationen). Dieser Anteil ließe sich histologisch abgrenzen.
- Exposition in der 2. Schwangerschaftshälfte, (*dabei wird die Doppleruntersuchung als wesentliche Exposition betrachtet*):
Insgesamt gilt das ZNS als das vulnerabelste Organsystem; geringgradige Störungen, die ja am ehesten zu erwarten sind, manifestieren sich oft erst nach Jahren, so dass ein Beobachtungszeitraum von 6-10 Jahren erforderlich ist. Andererseits sind Daten über das unmittelbare fetale Outcome gut dokumentiert und verfügbar (Perinatalerhebung, Mutterpass) und daher unter operationalen Gesichtspunkten interessant.

Weitere Outcomes:

- Outcome-Parameter bei Geburt aus der Routine-Dokumentation:
 - Geburtsgewicht
 - *Apgar-Test*
 - Postnatale Morbidität
- Outcome-Parameter bei Geburt aufgrund zusätzlicher Untersuchungen:
 - Plexuszysten (Hinweis aufgrund von Einzelbeobachtungen)
 - Naevi (im weitesten Sinn als Neoplasie zu bezeichnen)
 - Hämangiom (eventuell als Folge von Gefäßirritationen, wie sie aus Tierversuchen berichtet wurden)

- Outcome-Parameter die Sinnesorgane betreffend, zu erheben im Alter von 0-3 Jahren:
 - Morphologie und Funktion Gehör
 - Morphologie und Funktion Auge
- Neurologische Entwicklungsstörungen im Alter von 2-10 Jahren
 - Schulerfolg
 - Schuleingangsuntersuchung
 - Diverse psychologische Entwicklungstests
 - Verhaltensstörungen
 - Sprachstörungen
 - Motorische Störungen
 - IQ-Tests
 - Händigkeit
- Umstrittene Parameter
 - Allergie (ein plausibler Wirkungsmechanismus noch nicht erkennbar)

Weitere wichtige Diskussionspunkte:

- Nutzen-Risiko-Analyse:
Da wir ja schon allein aus methodischen Gründen ein Schädigungsrisiko nicht ausschließen, sondern höchstens eingrenzen können, kommt dieser Überlegung eine große Bedeutung zu. Ein kleines „Restrisiko“ kann für diagnostische Zwecke mit entsprechender Indikation akzeptabel sein, aber für bevölkerungsweite Screeningprogramme (also unauffällige Schwangerschaften) nicht.
- Qualitätssicherung:
Aus den Vorträgen des Vormittags wurde deutlich, dass Sinnhaftigkeit und das Ausmaß der US-Exposition weitgehend vom Ausbildungsstand des Untersuchers abhängen.
- Aktualisierung der Herleitung der Indizes:
 - Aus primären akustischen Output-Daten
 - Aus komplexen Moden mit B-Mode
 - Hersteller-unabhängige Kontrolle der Geräte

17:00 Uhr

Vorstellung der Ergebnisse von Workshop I und II im Plenum mit Diskussion

Nachdem die einzelnen Arbeitsgruppen ihre Ergebnisse (s. Seite 22-25) präsentiert hatten, wurden diese im Plenum diskutiert. Zum Abschluss der Diskussion wurden folgende Punkte festgehalten:

1. Zur Zeit existiert kein geeignetes Verfahren, um die Dosis der Ultraschallexposition exakt zu bestimmen. Trotz der Unzulänglichkeiten der thermischen und mechanischen Indizes TI und MI sind diese zur Zeit noch am besten geeignet, die Exposition während einer Ultraschalluntersuchung zu beschreiben.
2. Es stehen keine experimentellen Daten zur Verfügung, welche die genaue biologische Wirkung von diagnostischem Ultraschall während der Schwangerschaft beschreiben. Es wurde angeregt, dass man die therapeutische

Anwendung von Ultraschall beim Menschen genauer betrachten sollte, um die Mechanismen, die bei höheren Expositionen auftreten, zu untersuchen. Auf Basis dieser Ergebnisse könnte man dann auf die mögliche biologische Wirkung von niedrig dosiertem diagnostischen Ultraschall schließen.

3. Trotz einer ungenügenden Kenntnis der biologischen Vorgänge sind teratogene Wirkungen von diagnostischem Ultraschall nicht gänzlich auszuschließen. Dies trifft vor allem bei einer unsachgemäßen Untersuchung mit Doppler zu.
4. Als nächsten Schritt wird die Arbeitsgruppe „Epidemiologie“ Studienpläne entwickeln und bei Bedarf mit den Teilnehmern des Workshops weiter kooperieren.

Ende der Veranstaltung 17:45 Uhr

3 PROGRAMM DES EXPERTENTREFFENS

Tagesablauf des Expertentreffens in Heidelberg am 23.03.2001

Tagungsort: DKFZ Heidelberg, Kommunikationszentrum, Konferenzsaal I

BEGRÜSSUNG

8:30 Uhr Prof. Dr. Maria Blettner (Universität Bielefeld)
„Projektbeschreibung“

8:40 Uhr PD Dr. Albrecht Jahn (Universität Heidelberg)
„Ziele des Expertentreffens“

8:50 Uhr Vorstellungsrunde der Teilnehmer

VORTRAGSREIHE

9:00 Uhr Dr. K. Beißner (Physikalisch technische Bundesanstalt, Braunschweig)
„Ringvergleich zur Schallfeldmessung nach IEC 61157.“

9:20 Uhr Dr. K.-V. Jenderka (Universität Halle)
„Übersicht über konventionelle und spezielle Betriebsarten von Ultraschalldiagnostikgeräten unter dem Aspekt des Energieeintrags und der Randbedingungen zur Leistungsmessung.“

9:40 Uhr Prof. Dr. H. G. Trier (Universität Bonn)
„Sind die heute in Deutschland geltenden Sicherheitsbestimmungen und Qualitätsstandards für diagnostische Ultraschallgeräte ausreichend?“

10:00 Uhr Dr. M. Delius (Universität München)
„Biologische Wirkung von Ultraschall: Schwellenwerte“

10:20 Uhr PAUSE

10:40 Uhr Prof. Dr. Rott (Universität Erlangen)
„Die thermischen Wirkungen von Ultraschall“

11:00 Uhr Prof. Dr. E. Rosenfeld (Fachhochschule Merseburg)
„Die nicht-thermischen und nicht-kavitativen Wirkungen von Ultraschall.“

11:20 Uhr Dr. M. Schießer (Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg)
„Expositionsmessung von Ultraschall in der klinischen Routine und Ausblick in die Zukunft.“

11.35 Uhr Dr. C. Sergi (Pathologisches Institut Universität Heidelberg)

11.50 Uhr **„Vulnerable Phasen in der Embryonal- und Fetalentwicklung.“**
Dr. B. Beedgen (Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik, Heidelberg)

„Postnatale Diagnostik möglicher Ultraschall-Effekte.“

12.05 Uhr PD Dr. E. Weiss (Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Böblingen)

„Sicherheitsaspekte der Ultraschall-Anwendung in der Schwangerschaft aus Sicht der Untersucher und ihrer Fachverbände.“

12.20 Uhr - 13.30 Uhr MITTAGSPAUSE

WORKSHOPS

13.30 Uhr – 13:40 Uhr Einführung zu den Workshops

14:00 Uhr WORKSHOPS (Gruppe 1 und Gruppe 2)

15.30 Uhr - 15.45 Uhr KAFFEPAUSE

15:45 Uhr PLENUM

ca. 17.15 Uhr ENDE DER VERANSTALTUNG (angestrebt)

4 ADRESSENLISTE DER TEILNEHMER

Dr. Bernd Beedgen

Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik, Heidelberg –FIPS, Voßstr.9, 69115 Heidelberg, e-mail: bend_beedgen@med.uni-heidelberg.de

Dr. Klaus Beißner

Physikalisch Technische Bundesanstalt in Braunschweig, Fachabteilung „Mechanik und Akustik“, Bundesallee 100, D-38116 Braunschweig, Tel.: 0531 5921431, e-mail: klaus.beissner@ptb.de

Dr. Uta Bischof

Abteilung für Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen, Universität Heidelberg, Ringstr. 19D, 69118 Heidelberg, Tel: 06221 1382312, e-mail: Uta.Bischof@urz.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Maria Blettner

Fakultät für Gesundheitswissenschaften Ag 3. Epidemiologie und Medizinische Statistik. Universität Bielefeld, Postfach 100131, D 33501 Bielefeld, Tel.: 0521 106 3838, e-mail: blettner@uni-bielefeld.de

Dr. Jutta Brix

Bundesamt für Strahlenschutz, Institut für Strahlenhygiene, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleißheim (Neuherberg), Tel.: 089/31603419; e-mail: jbrix@bfs.de

PD Dr. Michael Delius

Klinikum der Universität München, Institut für chirurgische Forschung - Großhadern, Marchioninstr. 27, 81377 München, Tel. 089 7095 4408
e-mail: Delius@icf.med.uni-muenchen.de

Dr. Henning Hormann
AG Epidemiologie und Medizinische Statistik, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität
Bielefeld, Postfach 10 01 31, D-33501 Bielefeld, Tel.: 0521 106 4308,
e-mail: henning.hormann@uni-bielefeld.de

PD Dr. Albrecht Jahn
Institut für Tropenhygiene, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 324, D-69120 Heidelberg,
Tel: 06221/565607, e-mail: Albrecht.Jahn@urz.uni-heidelberg.de

Dr. Klaus-V. Jenderka
Institute of Medical Physics and Biophysics, Medical Department of the Martin-Luther-University
Halle-Wittenberg, D-06097 Halle, Tel.: 0345/ 557 1897,
e-mail: klaus.jenderka@medizin.uni-halle.de

Dr. Ingo Langner
AG Epidemiologie und Medizinische Statistik, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität
Bielefeld, Postfach 10 01 31, D-33501 Bielefeld, Tel. 0521 106 3881,
e-mail: Ingo.Langner@Uni-Bielefeld.de

Prof. Dr. Hans-Dieter Rott
Institut für Humangenetik, Universität Erlangen, Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen,
email: hdrott@humgenet.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Eike Rosenfeld
Fachhochschule Merseburg, Fachbereich Informatik und angewandte Naturwissenschaften Geusaer
Straße 88, 06217 Merseburg, Tel. 03461 46 2186, e-mail: eike.rosenfeld@in.fh-merseburg.de

Dr. Monika Schiesser
Universitäts-Frauenklinik Ultraschallabteilung, Voßstr.9, 69115 Heidelberg, e-mail:
monika_schiesser@med.uni-heidelberg.de

Dipl.-Phys. Jürgen Seidl
Bundesamt für Strahlenschutz, Fachgebiet SH 2.2, Ingolstaedter Landstrasse 1, 85764
Oberschleissheim, Tel. 089 31603 – 421 e-mail: jseidl@bfs.de

Dr.Consolato Sergi
Pathologisches Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220, 69120 Heidelberg,
e-mail: consolato_sergi@med.uni-heidelberg.de und
Directorate of Pathology, St. Michael's University Hospital, Southwell Street Bristol BS2 8EG, United
Kingdom

Prof. Dr. H.G. Trier
Technologie in Medizin und Gesundheitswesen e.V. (TIMUG), Villiper Allee 8, 53125 Bonn-Röttgen,
Tel. 0228 298632 email: trier@timug.de

PD Dr. Erich Weiss
Chefarzt der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Böblingen, Bunsenstr. 120, D-71032 Böblingen,
Tel. 07031 668 2202, e-mail: erichweiss@01019freenet.de

TEIL IV: STUDIENDESIGNS UND MACHBARKEIT

Abkürzungen

GEP	<u>G</u> ute <u>E</u> pidemiologische <u>P</u> raxis, Leitfaden der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
DAE	<u>D</u> eutsche <u>A</u> rbeitsgemeinschaft für <u>E</u> pidemiologie
FDA	<u>F</u> ood and <u>D</u> rug <u>A</u> dministration, USA
ODS	<u>O</u> n <u>D</u> isplay <u>S</u> tandards
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
TI	<u>T</u> hermal <u>A</u> coustic <u>O</u> utput <u>I</u> ndices, Temperatur Realzeitindizes
MI	<u>M</u> echanical acoustic output <u>I</u> ndex, Mechanischer Realzeitindex
NEMA	National Electrical Manufacturers Association (USA)
SSW	<u>S</u> chwangerschafts <u>w</u> oche
Apgar	ein von Virginia Apgar eingeführter Score zur Beurteilung des Zustandes eines Neugeborenen nach 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt. Beurteilt werden Atmung, Herzschlag, Hautfarbe, Grundtonus und Reaktionen des Neugeborenen
ZNS	Zentrales Nervensystem
U2	2. Routineuntersuchung eines Neugeborenen, sie sollte zwischen dem 3. und 10. Lebenstag durchgeführt werden
U1	1. Routineuntersuchung eines Neugeborenen direkt nach der Geburt
U6	6. Routineuntersuchung eines Kleinkindes, um den 12. Lebensmonat.
CBCL	<u>C</u> hild <u>B</u> ehaviour <u>C</u> heck <u>l</u> ist
EPH	<u>E</u> dema, <u>P</u> roteinuria, <u>H</u> ypertension
ICD 10	<u>I</u> nternational <u>C</u> lassification of <u>D</u> iseases 10. Version
HSK	Dr. <u>H</u> orst- <u>S</u> chmidt <u>K</u> liniken in Wiesbaden
CAPI	<u>C</u> omputer <u>A</u> ssisted <u>P</u> ersonal <u>I</u> nterview)

1 Einleitung

Ultraschall ist als diagnostisches Mittel bei der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung in den Industrieländern nicht mehr wegzudenken. In der Bundesrepublik Deutschland können Frauen im Verlauf der Schwangerschaft drei, von der gesetzlichen Krankenkasse bezahlte, Ultraschalluntersuchungen in Anspruch nehmen. Bei einer besonderen Indikation können vom behandelnden Arzt noch weitere Ultraschalluntersuchungen durchgeführt und abgerechnet werden.

Auf Grundlage der Perinatalerhebung von 1999 wurden im Bundesland Brandenburg bei 55% der Schwangeren mehr als drei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, bei 20% der Schwangeren wurden sogar mehr als 5 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt (Rummler 2000). Zudem ist in den letzten 10 Jahren eine deutliche Zunahme an diagnostischen Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaftsvorsorge mit zunehmender Verschiebung der Untersuchungszeitpunkte hin zu frühen Schwangerschaftswochen zu beobachten (Jahn et al. 1998).

Bei den meisten der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen handelt es sich um bildgebende Verfahren (B-Mode und M-Mode) (Rummler 2000). Diese Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass mit einer hohen Frequenz bei einer relativ niedrigen Leistung der Fötus abgetastet und aus dem reflektierten Signal ein Abbild errechnet wird. Durch besondere Auswertungsverfahren des reflektierten Signals ist es sogar möglich, ein dreidimensionales Abbild zu erzeugen (Kröger et al. 1998).

Dadurch, dass der Fokus des Schallfeldes nur sehr kurze Zeit auf einen Punkt fixiert bleibt, werden thermische Effekte bei den rein bildgebenden Verfahren ausgeschlossen (Curley 1993). Nennenswerte Erwärmungen sind beim bildgebenden Ultraschall eigentlich nur an der Kontaktstelle zwischen Körper und Schallkopf zu erwarten (Curley 1993). Von den bildgebenden Verfahren ist noch das *Tissue Harmonic Imaging* hervorzuheben. Dies hauptsächlich in der Diagnostik eingesetzte Verfahren ermöglicht die kontrastreiche Darstellung von Organen ohne Kontrastmittel. Dieses Verfahren arbeitet mit höheren Leistungen und könnte in Zukunft vermehrt bei der Diagnose von fötalen Fehlbildungen eingesetzt werden.

Bildgebender Ultraschall wird schon früh in der Schwangerschaft eingesetzt. Schon vor der 8. Schwangerschaftswoche wird der Embryo transvaginal mit einer

Ultraschallsonde untersucht (Rummler 2000). Dadurch, dass hier zwischen Schallquelle und dem Untersuchungsobjekt ein geringerer Abstand vorliegt als bei abdominalem Ultraschall, kann zur besseren Bildauflösung mit einer höheren Frequenz gearbeitet werden (Hussain et al. 1992). Welche Wirkung diese höhere Frequenz gerade in dieser vulnerablen Entwicklungsphase auf den Embryo hat, ist bisher noch nicht untersucht worden.

Mechanische Effekte sind im Leistungsbereich von diagnostischem Ultraschall theoretisch möglich, sind aber in der Regel an das Vorhandensein von Gaseinschlüssen, den Kavitationskeimen, gebunden (Carstensen et al. 2000). Bisher sind bei Föten noch keinerlei Gaseinschlüsse nachgewiesen und dokumentiert worden. Deshalb wird eine Schädigung durch transiente Kavitation beim Fötus ausgeschlossen (Barnett et al. 2000).

Bei besonderer Indikation, z.B. einer Wachstumsretardierung, werden Ultraschallverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, die Blutzirkulation in Blutgefäßen zu untersuchen. Das Verfahren beruht darauf, dass sich bewegende Teilchen zu einer zeitversetzten Reflektion der Schallwellen führen. Mit Hilfe dieses Dopplereffekts lassen sich Fließrichtung und Fließgeschwindigkeit des Blutes bestimmen. Dadurch, dass zur Messung des Blutflusses höhere Schallintensitäten eingesetzt werden müssen und das Schallfeld längere Zeit auf einen Punkt fixiert bleiben muss, besteht besonders bei den Dopplerverfahren das Risiko einer kurzzeitigen Erwärmung um mehrere Grad Celsius (Duggan et al. 1995, Bosward et al. 1993, Duggan et al. 2000). Aufgrund des Erwärmungsrisikos wird empfohlen, eine Doppleruntersuchung nur bei einer entsprechenden Indikation vorzunehmen (KBV: Mutterschaftsrichtlinien 1995). Doppleruntersuchungen während des ersten Trimenons sollten ganz vermieden werden.

Mit der zunehmenden Bedeutung von Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft hat auch die Entwicklung neuer technischer Möglichkeiten Schritt gehalten. Dabei wurden die Geräte immer leistungsstärker und mit immer mehr technischen und visuellen Möglichkeiten ausgestattet. Henderson et al. (1995) bestimmten von verschiedenen Ultraschallgeräten Schallfeldparameter und verglichen diese mit einer ähnlichen Untersuchung von Duck und Martin (1991). Das Ergebnis war, dass die Leistung der Ultraschallgeräte im Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen zugenommen hatte. Vergleichende Untersuchungen der

Ultraschalleistungen über die Zeit nach 1995 existieren bis zum heutigen Zeitpunkt nicht.

Alle bisher durchgeführten epidemiologischen Studien, dazu zählen auch Fall-Kontrollstudien, beziehen sich auf Ultraschallgeräte und Expositionen vor 1993. Bis zum Jahr 1993 existierten weltweit keine verbindlichen Grenzwertregelungen für den diagnostischen Ultraschall während der Schwangerschaft. Erst 1993 legte die Food and Drug Administration (FDA) für die Vereinigten Staaten (USA) bestimmte Intensitätsmaße für die Ultraschallgeräte fest. Überschreiten die Geräte das Leistungsniveau von $I_{SPTA} = 93 \text{ mW/cm}^2$ müssen die sogenannten *On Display Standards (ODS)* implementiert sein (FDA 1993). Diese vom American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) 1992 erstmals vorgeschlagenen Indizes dienen als „real-time“ Indikatoren für eine thermische (TI=thermal acoustic output indices) und mechanische Belastung (MI=mechanical acoustic output indices) während einer Ultraschalluntersuchung (AIUM/NEMA 1992). Geräte, die diese Voraussetzungen erfüllen, dürfen mit einer I_{SPTA} bis zu 720 mW/cm^2 bei einer Spitzenausgangsintensität von 190 mW/cm^2 arbeiten. Durch diese Regelung wurde es möglich, unter Einhaltung der Grenzwerte Ultraschallgeräte zu bauen, die eine bis zu achtfach höhere Ultraschallexposition zulassen, als es bis dahin üblich war (Barnett et al. 2000).

Obwohl diese Bestimmung nur für den US-amerikanischen Raum Gültigkeit hat, weisen alle in Europa erhältlichen Ultraschallgeräte diese Standards auf. Für die Bundesrepublik Deutschland gilt für Ultraschallgeräte noch zusätzlich die ICE Norm DIN EN 61157. Diese Norm, die 1994 eingeführt wurde, sieht eine Deklarationspflicht der Ultraschallparameter für Geräte vor, die eine Intensität von $I_{SPTA}=100\text{mW/cm}^2$ überschreiten. Zur Zeit gibt es Bestrebungen, die Regelung der FDA auch in Europa als verbindlich einzuführen, unter Kenntnis der Limitationen des ODS und der damit verbunden Indizes (Abgott 1999, Barnett 2000). Folgende Unzulänglichkeiten des ODS sind allgemein bekannt: der thermale Index TI und der mechanische Index MI werden bei einer fetalen Exposition unterschätzt; der thermale Index bezieht sich nur auf Doppler-Mode; Duplex- und Multiple-Modi werden nicht mit berücksichtigt; die Zeitspanne der Beschallung wird beim thermalen Index TI nicht mit berücksichtigt; beim vaginalen Ultraschall werden keine thermischen Indizes angegeben und die Erwärmung des Schallkopfes wird beim vaginalen Ultraschall nicht beachtet.

Trotz dieser Schwächen sind die Indizes zur Zeit die einzige Möglichkeit, die biologische Wirkung von Ultraschall abzuschätzen (TEIL III: Protokoll). Die Herleitung dieser Indizes beruht für den thermischen Index und für den mechanischen Index auf Messung an Gewebephantomen und auf einer rein physikalisch-theoretischen Herleitung (AIUM/NEMA 1992; Abgott 1999).

Ein Schallfeld kann in ausreichendem Maße durch die zeitlich gemittelte Ausgangsleistung (P), durch den negativen Spitzen-Schalldruck (p_-), durch die Ausgangsintensität des Schallbündels (I_{ob}), durch die räumlich maximale, zeitlich gemittelte, abgeleitete Intensität (I_{SPTA}) und durch die akustische Mittenfrequenz (f_{awf}) beschrieben werden. Allerdings erfordert die Bestimmung der Schallfeldparameter einen apparativen Aufwand und praktische Erfahrung, welche nur von einigen speziellen Labors bereitgestellt werden können (Beißner 1998). Auch wenn diese Voraussetzungen erfüllt sein sollten, sind aufgrund der Fehleranfälligkeit der Messungen ungenaue Messwerte nicht auszuschließen (Beißner 1998). Diese Messungen werden standardmäßig unter definierten Bedingungen in Wasser durchgeführt. Für biologische Gewebe gestaltet sich die Messung dieser Schallfeldparameter schwierig bis unmöglich, so dass keine exakten Aussagen über die Wechselwirkungen des Schallfeldes mit dem Gewebe gemacht werden können.

Anders als bei Röntgenstrahlen sind beim Ultraschall keine kumulativen biologischen Effekte bekannt, so dass davon ausgegangen wird, dass auch wiederholte Anwendungen kein erhöhtes Risiko aufgrund einer Akkumulation nach sich ziehen (Soldner 1995). Vielmehr geht man bei der Induktion von Effekten von einem Schwellenwertmodell aus. Wird ein Schwellenwert überschritten, kommt es zu einem Effekt, bleibt man darunter, führt Ultraschall zu keiner Beeinträchtigung. Maßgeblich für eine mechanische Schädigung durch Ultraschall sind der negative Schalldruck, die Pulswiederholungsfrequenz und die Ultraschallfrequenz (siehe TEIL II: Review). Für Temperatureffekte ist die Ultraschallintensität in mW/cm^2 relevant (siehe TEIL II: Review).

Wo diese Schwelle liegt, ist nicht nur von den Eigenschaften des Ultraschallfeldes sondern auch von der Beschaffenheit des beschallten Gewebes abhängig. Mit Hilfe von idealisierten theoretischen Modellen wird versucht, das Schallfeld im Gewebe zu beschreiben, um diese Schwelle zu bestimmen (Pennes 1998, Nyborg 1988, Wu et al. 1995, NCRP 1992, Shaw et al. 1996). Grundlage bilden dabei experimentell

bestimmte gewebespezifische Absorptions- und Streukoeffizienten (NCPR 1992).

Auf der Basis eines solchen Modells, dem „Fixed Path“ Gewebemodell, hat Cobet (1995), unter Berücksichtigung der Bauchdecke und einer wasserhaltigen Schicht äquivalent zum Fruchtwasser, für einen 3 MHz Ultraschallkopf und bei einer Leistung von 100 mW eine Temperaturerhöhung von 4,5 °C am fötalen Knochen für steady-state Bedingungen errechnet.

In natürlichen Geweben, vorzugsweise Knochen, konnten mit diagnostischem Ultraschall Temperaturerhöhungen bis zu 5 °C erreicht werden (Carstensen et al 1990; Bosward et al. 1993). Die Temperaturerhöhung durch Ultraschall kann auch direkt *in vivo* im Tierversuch gemessen werden. Duggan et al. (1995) erzielten während einer Dopplerbeschallung eines fötalen Schafes im Uterus innerhalb von 120s eine Temperaturerhöhung von 1,5 °C. Doody et al. (1999) erreichten ebenfalls mit einer Dopplerbeschallung eine Temperaturerhöhung von 0,8 °C bei einem 14 Wochen alten Fötus und bei einem 32 Wochen alten Fötus eine Temperaturerhöhung von 1,8 °C. Die Temperaturerhöhung ist zudem noch abhängig von der Durchblutung des beschallten Gewebes (Shaw et al. 1996, Duggan et al. 2000).

Mechanische biologische Effekte, die nicht auf transiente Kavitationen zurückgeführt werden, sind bisher nur bei der Anwendung von therapeutischem Ultraschall beobachtet worden (Fowlkes and Holland 2000). Bei luftgefüllten Lungen reicht allerdings schon diagnostischer Ultraschall aus, um kavitationsbedingte Blutungen zu induzieren (Dalecki et al. 1995, Dalecki et al. 1999; Tarantal and Canfield 1994). Diese Induktion von Lungenblutungen ist nicht nur abhängig vom Schalldruck und der Frequenz sondern auch vom Entwicklungsstand (Zachary and O'Brien 1995; O'Brien and Zachary 1996). Neuere Versuchsergebnisse zeigen allerdings auch, dass trotz der Abwesenheit von Gasblasen am Schädelknochen von Mausföten Kapillarblutungen mittels diagnostischem Ultraschall induziert werden können (Dalecki et al. 1999). Die genauen Mechanismen dieses Effektes sind bisher nicht geklärt (Dalecki et al. 1999, siehe TEIL III: Protokoll).

Eine Veränderung der DNS durch diagnostischen Ultraschall konnte in einigen *in vitro* Experimenten nachgewiesen werden. Allerdings ist der Effekt immer gebunden an das Vorhandensein von Gaseinschlüssen und damit an das Auftreten von transienten Kavitationen. Die Schädigung der DNS erfolgt durch Radikale,

vorzugsweise Sauerstoffradikale, die aufgrund der hohen Temperaturen von mehreren 1000 Grad während der transienten Kavitation gebildet werden können. Über die gesundheitsschädigende Wirkung von diagnostischem Ultraschall liegen bisher widersprüchliche Ergebnisse vor. In einigen Experimenten konnte die schädigende Wirkung am Tiermodell gezeigt werden, während bei ähnlichem experimentellen Aufbau diese Effekte nicht wiederholt werden konnte (siehe Kapitel II: Review). Als Effekte wurden Verhaltensänderungen (Devi et al. 1995, Suresh et al. 1996), häufige Aborte (Sikov und Pappas 1986), Veränderungen am zentralen Nervensystem (Tachibana et al. 1977), Fehlbildungen und Wachstumsretardierung (O'Brien and Startemeyer 1975, Carnes et al. 1991, Carnes et al. 1995) beobachtet. In vielen dieser Experimente wurden Expositionen verwendet, die hinsichtlich der Dauer und der Intensität der Exposition nicht mit dem diagnostischen Ultraschall vergleichbar sind (siehe TEIL II: Review). Es stellt sich daher die Frage, ob diese Ergebnisse auf die diagnostische Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft übertragbar sind. Allerdings machen sie deutlich, dass ein gewisses Gefährdungspotential vorhanden ist. Um das Risiko einer schädigenden Wirkung von Ultraschall bei der diagnostischen Ultraschalluntersuchung während einer Schwangerschaft abzuschätzen, wurde in der Vergangenheit eine Vielzahl von epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt, die sich zum Teil in der Art der Durchführung und in ihrer Qualität stark voneinander unterschieden. Allen Studien, die auf einer umfangreichen Studienpopulation basierten, ist gemeinsam, dass die Ultraschallexposition retrospektiv erfasst wurde (siehe TEIL II: Review). Hinzu kommt, dass die Ausgangsfragestellung dieser Studien nicht die schädigende Wirkung von Ultraschall war, sondern die Frage nach dem Nutzen von Ultraschalldiagnosen für den Schwangerschaftsverlauf. Von 38 Studien (siehe TEIL II: Review) zu dieser Thematik wurde nur in Fallkontroll- und Kohortenstudien ein möglicher Zusammenhang zwischen Ultraschallexposition und gesundheitlicher Schädigung gefunden: verringertes Geburtsgewicht (Moore et al. 1982, Waldenström et al. 1988), erhöhtes Geburtsgewicht (Bakketeig et al. 1987), reduzierte Sprachentwicklung (Campbell et al. 1993), Linkshändigkeit bei Jungen (Salvesen 1994, Kieler et al. 2001), erhöhtes Abortrisiko bei Physiotherapeutinnen bei Anwendung von therapeutischem Ultraschall (Taskinen et al. 1990), erhöhtes Abortrisiko (Davies et al. 1992) und reduzierte Reflexe in Kombination mit einer Amnionzentese (Scheidt et al. 1978). In anderen Studien konnten bisher nur die

Linkshändigkeit bei Jungen (Salvesen 1994, Kieler et al. 2001) und die Beeinflussung des Geburtsgewichtes (Moore et al. 1982, Bakketeig et al. 1987, Waldenström et al. 1988) reproduziert werden. Aufgrund einiger Mängel bei der Datenerhebung, Auswertung und dem Studiendesign gibt es an diesen Ergebnissen allerdings berechtigte Zweifel (Vogel 1995). Gleiches gilt allerdings auch für die Studien (siehe TEIL II: Review), die kein signifikant erhöhtes Risiko durch diagnostischen Ultraschall fanden.

Für den Doppler, vom dem aufgrund der physikalischen Ausgangsgrößen das größte Risikopotential ausgeht, wurde bisher nur eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt (Davies et al. 1992). Allerdings basierte auch diese Untersuchung auf einer anderen Fragestellung. Davies et al. (1992) fanden eine signifikant erhöhte Totgeburtensrate (17 vs. 7, relatives Risiko 2.4, 95% KI 1.00-5.76) bei Müttern, die mit Doppler untersucht wurden. Dabei lag die Intensität des verwendeten Dopplers bei 90 mW. Heute kommen in der schwangerschaftsdiagnostischen Praxis Geräte zum Einsatz, die mit einer Intensität von 1000 mW arbeiten (siehe TEIL II: Review).

Die aktuellsten Studien (Kieler et al. 1998, Naunenburg 2000, Kieler et al 2001) berufen sich auf Expositionsdaten, die 12 bis 25 Jahre zurückliegen. Somit liegen zur Zeit keine Studien vor, die auf den heute üblichen erhöhten Ultraschallexpositionen basieren, die sich nach der Einführung des *On Display Standards* 1993 etabliert haben. Auch für Duplex und Multi-Mode Verfahren liegen bisher noch keine epidemiologischen Studien vor. Weiterhin gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keine Studie, die den frühen Ultraschall in der 1. bis zur 12. Schwangerschaftswoche zum Gegenstand hat.

2 Forschungsgegenstand

2.1 Zielsetzung

Gegenstand des Forschungsprojektes sollte die Untersuchung der Machbarkeit von Studien über die Auswirkung von präpartaler Ultraschalldiagnostik auf die spätere Entwicklung der Kinder sein. Dabei sollte der Schwerpunkt der Arbeit auf Studienkonzepten über die Auswirkungen von leistungsstarken Ultraschallmethoden, zum Beispiel Dopplersonographie, und den Auswirkungen von herkömmlichem bildgebendem Ultraschall in sehr frühen Schwangerschaftswochen liegen.

2.2 Fragestellungen

Die ungenügenden experimentellen Belege zu ultraschallinduzierten Bioeffekten und daraus resultierenden Primärschäden der Gewebe, sowie das Fehlen von Erkenntnissen darüber, wie sich solche räumlich und zeitlich begrenzten Primärschäden in den verschiedenen embryonalen und fetalen Entwicklungsphasen auf die Gesundheit der Nachkommen auswirken, erschweren eine klare Definition von diagnostizierbaren ultraschallassozierten Zielgrößen. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden stattdessen zwei Alternativen bei der Definition von Zielgrößen verfolgt:

1. Es werden „Indikator“-Zielgrößen definiert, deren Auftreten zum Teil zwar keine nachhaltige gesundheitliche Relevanz besitzen, die aber mit den auf dem Expertentreffen benannten Primärschäden in Verbindung gebracht werden.
2. Es werden Zielgrößen gewählt, die die empfindlichsten embryonalen und fötalen Organe betreffen, z.B. das zentrale Nervensystem (ZNS).

Aus der Literaturrecherche und dem Expertentreffen ergeben sich grundsätzlich drei Fragestellungen, die im Zusammenhang mit einer präpartalen Ultraschallexposition untersucht werden könnten.

I. Hat früher vaginaler Ultraschall Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung ?

In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Ultraschalldiagnostik in der Frühschwangerschaft, d.h. vor der 8. SSW, beobachtet. Ultraschallexposition während dieser vulnerablen Phase der Embryonalentwicklung könnte zu einer Erhöhung der Abortrate führen. Hintergrund ist die Tatsache, dass beim frühen vaginalen Ultraschall mit einer höheren Mittenfrequenz gearbeitet wird als bei den üblichen abdominalen bildgebenden Verfahren und dass der Abstand vom sich erwärmenden Schallkopf zum Embryo relativ gering ist. Daraus resultiert eine zusätzliche Gefährdung durch die Erwärmung des Gewebes.

II. Wird das unmittelbare Geburtsergebnis durch die präpartale Ultraschallexposition, insbesondere durch die Dopplersonographie, negativ beeinflusst?

In den bisher durchgeführten epidemiologischen Studien, die den Zusammenhang zwischen Ultraschallexposition und dem unmittelbaren Geburtsergebnis untersuchten, konnte die Frage nach der Schädigung durch Ultraschall nicht ausreichend beantwortet werden. Dies ist vor allem auf die damals ungenügende Erfassung der Exposition zurückzuführen.

Der Einsatz der Dopplersonographie während der Schwangerschaft nahm erst nach 1993 an Häufigkeit und Intensität zu, so dass in den bislang durchgeführten epidemiologischen Studien die Auswirkungen der Dopplersonographie nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Frage, inwieweit das unmittelbare Geburtsergebnis durch die heute üblichen Ultraschallexpositionen beeinflusst wird, ist noch nicht geklärt, vor allem in Hinblick auf den zunehmenden Einsatz der Dopplersonographie in der Schwangerschaftsdiagnostik.

III. Hat die präpartale Ultraschallexposition einen negativen Einfluss auf den Gesundheitszustand des Neugeborenen und auf die langfristige neurologische Entwicklung des Kindes?

Das Auftreten von Entwicklungsdefiziten im motorischen und kognitiven Bereich ist direkt nach der Geburt nicht immer vorherzusagen. Sie machen sich erst im Laufe der Entwicklung zum Erwachsenen bemerkbar. In der Literatur werden Spätfolgen im motorischen und kognitiven Bereich aufgrund einer Ultraschallexposition während der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen (siehe Teil II: Review). Vor allem im Bereich der Sprachentwicklung, der Händigkeit, der Feinmotorik, aber auch im Verhalten wird nach solchen Veränderungen gesucht (siehe Teil II: Review). Die bisher durchgeführten Studien beziehen sich auf Ultraschallexpositionen, die vor 1993 stattgefunden haben, wobei die Dopplersonographie nicht mit berücksichtigt wurde. Für den heute üblichen Leistungsbereich der Ultraschallgeräte liegen bisher noch keine Untersuchungen vor.

Legt man den Leistungsbereich der heute verwendeten Ultraschallgeräte zugrunde, so ist eine motorische und kognitive Beeinträchtigung der Entwicklung wahrscheinlicher als es vor zehn Jahren noch der Fall war.

2.3 Studiendesigns

Aus den Fragestellungen, der Diskussion mit Experten und Überlegungen zur Machbarkeit ergaben sich drei epidemiologische Studiendesigns. Entsprechend den Anforderungen an die praktische Durchführbarkeit und den notwendigen epidemiologischen statistischen Voraussetzungen haben die verschiedenen Designs unterschiedliche Schwerpunkte. Die Studiendesigns werden an dieser Stelle kurz skizziert.

Studiendesign A: Hier sollen die Auswirkungen von präpartaler Dopplerexposition auf die neurologische Entwicklung von Schulkindern im Alter von 9-12 Jahren im Rahmen einer historischen Kohortenstudie untersucht werden. (siehe Kapitel 4.1)

Studiendesign B: Es sollen die Perinataldatenerhebungen aus drei verschiedenen Bundesländern verglichen werden. Dabei werden die Auswirkungen der präpartalen Dopplerexposition und des bildgebenden Ultraschalls im ersten Trimenon auf die unmittelbaren Geburtsergebnisse untersucht. Darüber hinaus soll ein Instrument zum kontinuierlichen Monitoring der Ultraschallexposition und der entsprechenden Outcomes entwickelt werden (siehe Kapitel 4.2).

Studiendesign C: Aufbau einer prospektiven Schwangerenkohorte mit Follow-up-Untersuchungen zum Risiko präpartaler Ultraschallexposition einschließlich einer Pilotstudie. Die Pilotstudie dient vor allem zur Evaluierung und Optimierung der Expositions- und der Outcome-Erfassung (siehe Kapitel 4.3).

Die einzelnen Studiendesigns werden im Kapitel 4 ausführlich beschrieben. Die Machbarkeit dieser Studienkonzepte wird anschließend im Kapitel 5 diskutiert.

3 Allgemeine Probleme bei epidemiologischen Studien zum Thema Ultraschall

3.1 Expositionserfassung

Die heute in der Praxis eingesetzten Ultraschallgeräte verfügen nicht über die apparativen Voraussetzungen, die eine kostengünstige digitale Erfassung des Untersuchungsverlaufs und der damit verbundenen Ultraschallexposition

ermöglichen. Auch lassen sich aufgrund der Angaben der Gerätehersteller die auftretenden Expositionen im Verlauf einer Untersuchung nicht reproduzieren.

Zur Zeit fehlen Informationen darüber, ab welchen Expositionen oder Dosen es zu schädigenden Effekten kommen kann. Anders als bei Röntgenstrahlung sind beim Ultraschall keine kumulativen Effekte bekannt. Eine häufigere Beschallung führt also nicht zu einer Verstärkung eines Effektes, sondern erhöht nur die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Schädigung. Theoretisch könnte schon eine Ultraschalluntersuchung ausreichen, um einen nachhaltigen Schaden zu induzieren.

Im wesentlichen hängt die schädigende Wirkung also davon ab, ob ein Schwellenwert (Temperaturschwelle, Kavitationsschwelle) überschritten wird oder nicht. Dieser Schwellenwert ist nicht nur abhängig von den Eigenschaften des Ultraschallfeldes, sondern auch von den Eigenschaften des beschallten Gewebes und dem Entwicklungsstand des Föten.

Um im Rahmen einer Studie die Exposition mit einer ausreichenden Genauigkeit zu erfassen, ist man aufgrund der momentan fehlenden gerätetechnischen Voraussetzungen auf die Mitarbeit des Untersuchers bzw. der Untersucherin angewiesen. Wichtige Parameter, die festgehalten werden müssen, sind dabei die Dauer der Exposition, das verwendete Gerät, der eingesetzte Ultraschall-Modus und das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Die Dokumentation der Untersuchung sollte dabei so ausgelegt sein, dass einerseits der Untersuchungsablauf so wenig wie möglich gestört wird, andererseits sollte sie aber so genau wie möglich erfolgen. Eine Untersuchung der für die angestrebten Studien wichtigen Dosis-Wirkungsbeziehung kann nur auf einer möglichst genauen Expositionserfassung basieren.

Für die Konzeption von epidemiologischen Studien ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland fast 99% der Schwangeren mindestens eine Ultraschalluntersuchung erfahren. Hierdurch ist eine Trennung zwischen einer exponierten und einer nichtexponierten Gruppe im Rahmen einer Kohortenstudie praktisch nicht möglich. Ein weiteres Problem liegt bei den dopplerexponierten Feten vor. Der Doppler kommt nach den Mutterschaftsrichtlinien (KBV Mutterschaftsrichtlinien 1995) nur bei bestimmten Indikationen zum Einsatz, d.h., dass es sich bei den heute dopplerexponierten Kindern von vornherein schon um eine Gruppe mit einem Entwicklungsrisiko handelt. Auch hier wird die Bildung einer Kontrollgruppe sehr

erschwert, da es keine Risikokinder mit einer ähnlichen Diagnose gibt, die nicht mit Doppler untersucht wurden.

3.2 Probleme bei der Outcome-Erfassung

Bislang gibt es keine spezifische “tracer condition” oder Marker-Erkrankung, die man im Zusammenhang mit präpartaler Ultraschallexposition postulieren kann. Das führt dazu, dass ein breites Spektrum von Outcome-Variablen untersucht werden muss (siehe Teil II: Protokoll).

Die Outcome-Variablen umfassen im Einzelnen: die Abortrate, die unmittelbaren Geburtsparameter wie Geburtsgewicht und -länge, Apgar-Werte, angeborene Veränderungen der Haut, kleine Fehlbildungen (Naevi, Hämangiome, u.a.) und Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung.

3.2.1 Outcome: Abortrate

Eine Fehlgeburt (Abort) bis zur 20. Schwangerschaftswoche ist ein relativ häufiges Ereignis. Exakte Häufigkeiten sind schwierig zu erheben, da Aborte in der Frühschwangerschaft nicht immer als solche wahrgenommen werden. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10 und 25% der Schwangerschaften (Zygmunt 2001). Die geplante Schwangerenkohorte bietet allerdings die Möglichkeit, auftretende Frühaborte gut zu dokumentieren, so dass zumindest für diese Studienpopulation Angaben zur Häufigkeit von Aborten bei diagnostizierten Schwangerschaften gemacht werden können. 50% bis 60% aller Spontanaborte sind durch Chromosomenaberrationen bedingt, die entweder zu Entwicklungsstörungen der Fruchtanlage oder zu Plazentabildungsstörungen führen. Diese Chromosomenaberrationen sind ein Ausschlusskriterium, da bisher alles dafür spricht, dass die entsprechende chromosomale Schädigung früher als eine Ultraschallexposition eintritt. Zur Differenzierung wird eine histopathologische Abklärung von Abortgewebe notwendig sein.

3.2.2 Outcome: unmittelbare Geburtsparameter

Die numerisch erfassten Geburtsergebnisse wie Geburtsgewicht, Größe, Kopfumfang, Apgar-Wert, Nabelarterien-pH und die kindliche Morbidität sind im Rahmen der routinemässigen Dokumentation im Kreissaal hinreichend erfasst. Die Qualität der anamnestisch erhobenen und im Mutterpass dokumentierten Schwangerschaftsrisiken, wie z.B. Rauchen, psychosoziale Belastungen, etc., die vor

allem als Confounder relevant sind, ist nach Untersuchungen von Jahn et al. (1996) als geringer zu bewerten. Deshalb ist es notwendig, diese Faktoren im Rahmen einer Studie separat zu erfassen. Bei der Auswertung einer Perinatalerhebung kann allerdings aufgrund der großen Stichprobenzahlen von einer ausreichenden Power ausgegangen werden.

3.2.3 Outcome: Gesundheitszustand von Neugeborenen und Kleinkindern

Die Beurteilung des Gesundheitszustandes von Neugeborenen und Kleinkindern erfolgt auf zwei Gebieten:

- a) Erfassung von angeborenen Veränderungen z.B. im Bereich der Haut. Die Beurteilung setzt eine/n erfahrenen/e Kinderarzt/ärztin voraus, der/die die U2 durchführt und die Ergebnisse mit eventuell vererbten Besonderheiten in der Familie des Neugeborenen in Beziehung setzt.
- b) Erfassung von Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung, vor allem im Bereich der Sensorik (Hören, Sehen), der Sprachentwicklung, der Händigkeit und der Feinmotorik.

Aufgrund der fehlenden “Marker-Erkrankung” muss eine breit angelegte Erfassung von Auffälligkeiten erfolgen, die jedoch ihrerseits dem Einfluss zahlreicher exogener Störgrößen und Confounder unterliegen. Bei dieser Suche nach Auffälligkeiten mit geringen Prävalenzen kann es zu einer Fehlinterpretation kommen. Bei geringen Prävalenzen ist die Gefahr groß, dass eine gefundene Beziehung zwischen der Ultraschallexposition und der Erkrankung in Wirklichkeit nicht auf die Ultraschallexposition zurückzuführen ist (Fehler 1. Art). Schon alleine bei 20 betrachteten Fällen, würde ein falsch-positiver Fall bei einem $\alpha=0,05$ zu einem signifikanten Ergebnis führen. Bei einer statistischen Auswertung sollten diese Möglichkeiten der Fehlinterpretation bei kleinen Fallzahlen beachtet und soweit wie möglich berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem stellt die Erfassung solcher Auffälligkeiten dar. Störungen im Bereich der Sensorik können mittels apparativer Methoden erfasst werden. Allgemeine neurologische Entwicklungsstörungen sind jedoch nur mit personal- und zeitaufwändigen Untersuchungsmethoden zu diagnostizieren. Sollten alle denkbaren Störungen exakt erfasst werden, wäre eine mehrstündige Untersuchung eines Kindes mit verschiedenen Testverfahren erforderlich. Solche Verfahren sind in der Praxis zu Studienzwecken oft nicht durchführbar, so dass man die Untersuchung entweder auf

einzelne Teilaspekte beschränken oder auf andere Methoden ausweichen muss. Hierbei hat sich das von McCormick (1997) entwickelte Verfahren etabliert, das sich auf die Erfassung von Auswirkungen möglicher neurologischer Störungen auf das Alltagsleben der Familien stützt. Diese können mittels eines Elternfragebogens erfasst werden können.

3.2.4 Outcome: langfristige neurologische Entwicklung

Einige der Auffälligkeiten, vor allem im neurologischen Bereich, manifestieren sich erst im Schulalter (Lust und Pfaundler 1997), also zu einem Zeitpunkt, wenn Kinder bestimmte Aufgaben erfüllen sollen, die sie im Kleinkindalter leichter vermeiden konnten. Hier bestehen die bereits erwähnten Schwierigkeiten bei der Erfassung der teilweise sehr diskreten Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung.

Hinzu kommen Schwierigkeiten, die exogenen Einflüsse auf die Entwicklung des Kindes von der lange zurückliegenden Ultraschallexposition zu differenzieren. Durch die Auswahl einer geeigneten Kontrolle kann dieser Effekt aber zum größten Teil neutralisiert werden, unter der Annahme, dass Fälle und Kontrollen unter gleichen sozialen und ökologischen Bedingungen aufgewachsen sind. Dies setzt voraus, dass die Ultraschallexposition unabhängig vom Sozialstatus der schwangeren Frau erfolgt.

3.3 Berechnung der Stichprobengröße: Powerberechnung

Die Berechnung der Stichprobengröße beruht auf den in der Literatur gefundenen Prävalenzen der zu untersuchenden Outcomes und auf den Daten aus der Perinatalerhebung aus Bayern aus dem Jahr 1999 (Bayerische Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung 2001). In dieser Perinatalerhebung wurden neben den üblichen Ultraschalluntersuchungen auch die Untersuchungen mit dem Doppler festgehalten.

Entsprechend der Fragestellung sollte vor allem die Ultraschallexposition während einer Doppleruntersuchung und deren Einfluss auf die embryonale und fötale Entwicklung untersucht werden. Anhand der Perinatalerhebungen in Bayern aus dem Jahre 1999 ergibt sich, dass 98% der Frauen im Verlauf der Schwangerschaft mindestens eine Ultraschalluntersuchung erhalten haben, davon erhielten ca. 10% eine Doppleruntersuchung.

Aufgrund dieser Verteilung der Ultraschalluntersuchungen und der zu erwartenden Häufigkeit der Outcomes (siehe Tabelle 1) kann der notwendige Stichprobenumfang

zur Beantwortung der Fragestellung für verschiedene angenommene Risiken angegeben werden.

Tabelle 1: Häufigkeit ausgewählter Outcomes bei Neugeborenen auf der Basis von Literaturquellen.

OUTCOMES	PRÄVALENZ	QUELLE
Sehstörungen	1%-2%	Snowdon et al. 1997,
Schwere Hörstörungen	0,1%-0,2%	Davis et al 1997, Bretschneider 2001,
Sprachentwicklung	10-15%	Grimm und Doil 2000
Hämangiome	10-12%	Lorenz et al. 2000
Naevi	1%	Lorenz et al. 2000
Abort	10-15%	Zygmunt 2001
Kleine Fehlbildungen*	48%	Bericht Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt (1980-1996)
Große Fehlbildungen	4%	Fehlbildungsbericht Sachsen-Anhalt (1999)

* einschließlich Naevi und Hämangiome

Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit $\beta=0,20$, $\alpha=0,05$ und für verschiedene Prävalenzen durchgeführt. Die entsprechenden Zahlen werden in den einzelnen Abschnitten zur retrospektiven Schwangerenkohorte (Kapitel 4.1) und zur prospektiven Schwangerenkohorte (Kapitel 4.3) dargestellt.

4 Studiendesigns

4.1 Design einer historischen Kohortenstudie über die Auswirkungen von präpartaler Dopplersonographie bei Kindern

4.1.1 Fragestellung

Haben dopplersonographische Untersuchungen während der Schwangerschaft einen schädigenden Effekt auf die spätere Entwicklung des Kindes?

4.1.2 Voraussichtliche Gesamtdauer

Gesamtdauer 24 Monate

4.1.3 Zusammenfassung

Bislang liegen keine aussagekräftigen epidemiologischen Studien vor, die mögliche Langzeitfolgen von präpartaler Dopplerexposition auf die Entwicklung von Kindern untersuchen, obwohl in den letzten Jahren der Einsatz von diagnostischer Dopplersonographie zunahm.

Entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien von 1995 soll eine dopplersonographische Untersuchung nur bei bestimmten Indikationen wie mütterlichem Bluthochdruck oder Verdacht auf kindliche Wachstumsverzögerung durchgeführt werden. Daraus folgt, dass sich in der Gruppe der dopplerexponierten Kinder viele Kinder mit Risikofaktoren finden. Das wiederum erschwert die Zusammenstellung einer geeigneten Kontrollgruppe für epidemiologische Untersuchungen.

Bei dem hier vorgeschlagenen Studiendesign handelt es sich um eine Auswertung historischer Daten aus den Jahren 1989-1992 von 1952 während der Schwangerschaft dopplerexponierten Kindern, die zu einer Zeit mit Dopplersonographie untersucht wurden, als diese Methode noch nicht routinemäßig in der Schwangerenvorsorge angewandt wurde und keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zog. Diese Kinder sollen mit nicht dopplerexponierten Gleichaltrigen hinsichtlich ihrer neurologischen Entwicklung verglichen werden.

4.1.3.1 Spezielle Ziele

1. Untersuchung des Einflusses der Dopplersonographie auf das unmittelbare Geburtsergebnis und Vergleich mit nichtexponierten Kontrollen.
2. Durchführung einer Nachbefragung im Schulalter und Vergleich von präpartal dopplerexponierten Kindern mit nichtexponierten gleichaltrigen Kindern. Untersucht werden sollen Verhalten, Sprachentwicklung, Sensorik, Händigkeit und Schulerfolg.

4.1.4 Arbeitsprogramm

4.1.4.1 Das Studienkollektiv

In die Studie werden alle lebendgeborenen dopplerexponierten Kinder (n= 1952) aus der von PD Dr. Weiss in den Jahren 1989 bis 1992 in den Dr. Horst-Schmidt Kliniken (HSK) durchgeführten Studie einbezogen (Weiss 1993). Sie wurden zu einer Zeit mit Dopplersonographie untersucht, als diese Methode noch nicht routinemäßig in der Schwangerenvorsorge angewandt wurde und stellen deshalb nicht, wie heute, ein Risikokollektiv dar. Die für die vergleichende Untersuchung notwendige Kontrollgruppe soll aus der Gruppe der Kinder rekrutiert werden, die in dem Zeitraum von 1989 bis 1992 ebenfalls in den HSK, Wiesbaden, entbunden wurden.

Der Datensatz der gedopplerten Kinder von PD Dr. Weiss liegt vor und wurde in einer ersten deskriptiven Auswertung charakterisiert. Einzelheiten dazu sind in Teil V dieses Berichtes zu finden. Darüber hinaus liegen auch die Daten von 2950 Entbindungen vor, die 1990 in den Horst-Schmidt Kliniken stattgefunden haben. Mit Hilfe dieser beiden Datensätze wurde überprüft, ob sich eine Kohorte aus gedopplerten Kindern und nicht gedopplerten Kindern bilden lässt (siehe Teil V: Datensatz).

4.1.4.2 Nachverfolgung des Studienkollektivs und Datenerfassung

Für die Nachuntersuchung der Kinder nach ca. 10 Jahren werden die Eltern der Kinder aus der Kohorte und der Kreissaalstatistik identifiziert und angeschrieben. Aus Erfahrungen einer Studie über die "Langzeitentwicklung mangelentwickelter Kinder", die unsere Arbeitsgruppe (A. Jahn) in Heidelberg in Zusammenarbeit mit der Universität Mainz zur Zeit durchführt, ist davon auszugehen, dass ca. 95% aller Eltern identifizierbar sein werden. Davon werden circa 85% bereit sein, an der Studie teilzunehmen, so dass ungefähr 80% der Zielpopulation in die Studie eingeschlossen werden können.

Eine Untergruppe der exponierten Kinder und eine dazu passende Kontrollgruppe wurde bereits im Rahmen der obengenannten Heidelberger Studie erfasst und die Variablen der neurologischen Entwicklung in einem Elternfragebogen erfragt. Die dort gewonnenen Erfahrungen gehen in die weitere Planung dieser Studie mit ein.

Die Festlegung der möglichen Zielvariablen, die auf eine durch Ultraschall induzierte Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) als dem sensibelsten Organsystem des Feten hinweisen können, beruht auf den Ergebnissen des Expertentreffens vom März 2001 in Heidelberg (siehe TEIL II: Protokoll).

Für die Erfassung und Diagnose möglicher minimaler Veränderungen am ZNS bei Kindern existieren umfangreiche Tests und Untersuchungsverfahren. Als Alternative zu den aufwändigen und kostenintensiven kinderneurologischen Untersuchungen hat sich die Verwendung von Elterninterviews als zeit- und kostensparende Methode erwiesen (Kieler et al. 1998). Die Validität und Reliabilität solcher Elterninterviews wurde in verschiedenen Studien dokumentiert (Glascoe und Dworkin 1995). Für den Einsatz in dieser Studie soll der in der Heidelberger Untersuchung (Langzeitentwicklung mangelentwickelter Kinder) verwendete Elternfragebogen entsprechend den gemachten Erfahrungen modifiziert werden (Anhang I: Elternfragebogen). In dem Elternfragebogen werden Fragen zu den einzelnen Zielvariablen gestellt:

Schulerfolg: Hierzu werden Angaben der Eltern zu Schulart, Einschulungstermin und Schulnoten erhoben.

Hören: Hierzu wird nach manifester Schwerhörigkeit des Kindes gefragt.

Sehfähigkeit: Hierzu wird nach manifester Einschränkung des Sehens gefragt.

Händigkeit: Hier werden Angaben über den Gebrauch einer bevorzugten Hand zum Schreiben oder Malen und zu Umgewöhnungsversuchen verwendet.

Verhalten: Hier wird eine Auswahl an Fragen aus der Child Behaviour Checklist (CBCL) verwendet.

Es ist geplant, die Befragung der Eltern per Telefon durchzuführen. Die Durchführung per Telefon hat den Vorteil einer höheren Teilnahmebereitschaft im Vergleich zu einer postalischen Befragung und verursacht geringere Kosten als direkte Interviews (Alderdice et al. 1998; Frey et al. 1990). An der Universitätsklinik in Heidelberg wurde das Instrument des Telefoninterviews bereits erfolgreich zur Nachuntersuchung von frühgeborenen Kindern eingesetzt (Sontheimer et al. 1994).

Für die Durchführung der Telephoninterviews könnte das neu eingerichtete Zentrum für computergestützte telefonische Umfragen (CATI) des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst von Nordrhein Westfalen (LÖGD) genutzt werden.

Als weitere Variablen oder Confounder stehen die Daten zur Verfügung, die im Rahmen der Schwangerenvorsorge und während der Elterninterviews erhoben wurden. Dabei handelt es sich um folgende Variablen:

Fetal outcome: Die unmittelbaren Geburtsergebnisse, wie Größe, Gewicht, Apgar-Werte, Nabelschnur-pH und allgemeiner Zustand des Neugeborenen werden erfasst.

Schwangerschaftsrisiken: Sowohl in der Datenbank von PD Dr. Weiss als auch in den Kreissaalstatistiken der Dr. Horst-Schmidt Kliniken sind Alter, Gewicht, Gewichtszunahme der Mutter, Parität und weitere Schwangerschaftsrisiken wie Nikotinabusus erfasst.

Sozio-Ökonomischer Status: Diese Angaben sind zum Teil in der Datenbank von PD Dr. Weiss und den Kreissaal-Daten enthalten. Für die aktuelle Situation müssen sie im Elternfragebogen erhoben werden. Beachtet werden müssen Erziehungsfaktoren und der Bildungsstand der Eltern.

4.1.4.3 Untersuchung des unmittelbaren Geburtsergebnisses

Die Geburtsergebnisse der 1952 dopplerexponierten Kinder werden mit den Geburtsergebnissen der nicht-dopplerexponierten Kinder verglichen. Das Matching erfolgt nach dem Alter der Mutter (> 35 Jahre ja/nein) und Schwangerschaftsrisiken (ja/nein). Interessierende Outcome-Variablen sind Geburtsgewicht und Geburtsgröße, Apgar-Werte, Nabelschnur-pH, Geschlecht und Gestationsalter bei Entbindung.

4.1.4.4 Ultraschallexposition

Als Expositionsparameter dienen die Anzahl der Untersuchungen, das untersuchte Blutgefäß und der Zeitpunkt der Untersuchung während der Schwangerschaft. Alle Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät "Ultramark 4" der Firma ATL/Solingen (mit Puls-Dopplereinrichtung und 3 MHz Sektorschallkopf) durchgeführt. Der Ultraschallkopf hat eine Ausgangsleistung von 90 mW/cm². Für das von PD Dr. Weiss verwendete Ultraschallgerät existieren zusätzlich noch experimentelle Untersuchungen zur Dosisabschätzung *in vivo* (Siddiqi et al. 1991, Siddiqi et al. 1995).

Die Dopplerflussmessungen im Bereich der *A. cerebri media* wurden alle von einem einzigen Untersucher durchgeführt. Bekannt sind sowohl der Zeitpunkt der Untersuchung in der Schwangerschaft wie auch die Lokalisation des untersuchten Blutgefäßes und die Häufigkeit der Doppleruntersuchungen.

4.1.5 Powerberechnung

Im Rahmen der retrospektiven Schwangerenkohorte sollen zum einen der Einfluss der Dopplersonographie auf das unmittelbare Geburtsergebnis untersucht werden und zum anderen die Spätfolgen einer Doppleruntersuchung in Form von Entwicklungsstörungen.

Bei der Berechnung der Stichprobengröße für beide Untersuchungen wird davon ausgegangen, dass die Stichprobe groß genug sein soll, um eine vorhandene Risikoerhöhung um 50% (RR=1,5) mit ausreichender Macht (80%) bei einem Fehler 1. Art von $\alpha=0,05$ zu erkennen. Bei einer Prävalenz von 10 - 15% bei neurologischen Entwicklungsstörungen kann dies mit einer Studiengröße von ca. 520 exponierten und 520 nicht exponierten Kindern erreicht werden.

Aus den Erfahrungen der Heidelberger Studie über die "Langzeitentwicklung mangelentwickelter Kinder" ist davon auszugehen, dass ca. 80% der identifizierten Eltern an dem Interview teilnehmen werden. Aus praktischen Überlegungen werden ca. 70% der Interviews vollständig sein und damit für eine Auswertung zu Verfügung stehen. Daraus folgt, bei einer Gesamtzahl von $n=3904$, dass zum Schluss $n=2732$ auswertbare Fälle einschließlich der Kontrollen zur Verfügung stehen. Damit ist der Stichprobenumfang ausreichend groß, um Risikoerhöhungen von 50% auch als solche zu erkennen. Ist die Prävalenz des Risikofaktors gering, steigt der notwendige Stichprobenumfang bei gleichbleibendem α und β , dies gilt auch, falls der erwartete „wahre“ Wert kleiner ist. An Tabelle 2 ist abzulesen, dass eine Verdoppelung des Risikos auch für seltene Merkmale (ca. 1-2%) noch statistisch signifikant erkennbar ist, während die Studie geringe Risikoerhöhungen (1,2) nur bei sehr häufigen ($\geq 15\%$) Krankheiten erkennt.

Tabelle 2 : Studienpopulationsumfang für die retrospektive Kohortenstudie (exponierte und nicht exponierte) bei einem Verhältnis von 1:1 (einseitiger Test, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$).

PRÄVALENZ [%]	RELATIVES RISIKO 1,2	RELATIVES RISIKO 1,5	RELATIVES RISIKO 1,8	RELATIVES RISIKO 2,0	RELATIVES RISIKO 2,5
0,1	679.332	123.495	54.020	37.038	19.199
0,5	135.267	24.574	10.742	7.362	3.812
1,0	67.258	12.209	5.332	3.652	1.888
2,0	33.254	6.026	2.628	1.798	929
5,0	12.852	2.317	1.005	685	349
10,0	6.051	1.080	464	314	157
15,0	3.784	668	283	190	93

4.1.6 Datenschutz

PD Dr. Weiss hat den von ihm erhobenen Datensatz für eine retrospektive Untersuchung zur Verfügung gestellt. Auch liegt das Einverständnis der Dr. Horst-Schmidt Kliniken vor, die Daten der Geburtenjahrgänge 1989 bis 1992 für die Bildung einer Kontrollgruppe zu nutzen.

Die Auswertung der Daten über die unmittelbaren Geburtsparameter kann an anonymisierten Daten erfolgen. Für die Nachbefragung der Eltern der heute 9-12 jährigen Kinder wird jedoch eine personenbezogene Adressenrecherche notwendig sein. Dieser Teil des Studienprotokolls wird unter Berücksichtigung der datenrechtlichen Bestimmungen erstellt und der Ethikkommission der Universität zur Prüfung vorgelegt werden.

4.1.7 Auswertung

Ziel der Auswertung ist zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Dopplerexposition und unerwünschten Wirkungen gibt. Dies wird in multiplen Confounder adjustierten Regressionsmodellen untersucht. Da eine Vielzahl von Variablen erfasst wird, sind genaue Strategien für diese Modelle festzulegen.

4.1.8 Zeitlicher Ablauf

Der zeitliche Ablauf gliedert sich in 5 Phasen:

Phase 1 Aufbau der Kohorte aus den zur Verfügung stehenden Daten: Es wird eine Kohorte aus den dopplerexponierten Kindern und den nicht exponierten Kindern als Kontrollgruppe zusammengestellt.

Phase 2 Adressenrecherche: Unter Einhaltung der Datenschutzbestimmung werden die Adressen der Studienteilnehmer ermittelt und entsprechende Recherchen bei Datenhaltern durchgeführt.

Phase 3 Durchführung der telefonischen Elterninterviews: Die ermittelten potentiellen Studienteilnehmer werden angeschrieben und danach telefonisch befragt.

Phase 4 Datenbereinigung und Auswertung: Auswertung der Daten der unmittelbaren Geburtsergebnisse aus den Jahren 1989-92 aus der Datenbank der

gedoppelten Kinder und den Kreissaaldokumentationen der Dr. Horst-Schmidt Kliniken und Auswertung der Daten aus den Elterninterviews

Phase 5 Abfassen des Schlussberichtes und Publikationen: Die Ergebnisse der Studie werden in einem Abschlussbericht zusammengefasst und Teile daraus publiziert.

Zeitplan für die retrospektive Kohortenstudie.

Monate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Aufbau der Kohorte																									
Adressenrecherche																									
Durchführung der Interviews																									
Auswertung der Daten																									
a) Geburtsergebnis																									
b) Interview																									
Bericht																									
a) Geburtsergebnis																									
b) Interview																									

4.1.9 Finanzierungsplan und Erläuterung

Das Studiendesign erfordert eine/n wissenschaftliche/n Mitarbeiter/in, der/die über eine statistische epidemiologische Qualifikation verfügt. Für die Schulung der Hilfskräfte, die für die Telefoninterviews benötigt werden und die spätere inhaltliche Analyse wird ein/e wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in benötigt, vorzugsweise mit einer psychologischen oder soziologischen Qualifikation. Unerlässlich ist ein/e Dokumentar/in, der/die verantwortlich ist für die Durchführung der Adressenrecherchen und für das Datenbankmanagement. Pro Jahr wird eine Steigerung der Personalkosten von 2,5% angenommen.

Es ist damit zu rechnen, dass im Rahmen der Adressenrecherche eine gebührenpflichtige Recherche notwendig sein wird. Die Höhe dieser Gebühr ist davon abhängig, inwieweit die entsprechenden Datenhalter, in diesem Fall die Einwohnermeldeämter, bereit sind, den Studiendurchführenden entgegenzukommen. Dabei ist zu beachten, dass öffentliche Einrichtungen wie eine Universität in der Regel mit günstigeren Tarifen rechnen können als kommerzielle Einrichtungen. Im Finanzierungsplan wurde der Höchstbetrag für Anfragen einer öffentlichen Einrichtung eingesetzt. Dieser Betrag kann aber aus den oben genannten Gründen wesentlich niedriger ausfallen.

Trotz der Nutzung eines CATI-Zentrums werden bei der Durchführung der Interviews zusätzlich noch umfangreiche Porto- und Telefonkosten anfallen. Darüber hinaus ist für eine Infrastruktur zu sorgen, die eine Datenerhebung und Datenauswertung ermöglicht.

Finanzierungsplan der retrospektiven Kohortenstudie

Ausgabeart	1. Jahr [EURO]	2. Jahr [EURO]
1. Personalausgaben		
<i>Studienleiter (Statistiker/in Epidemiologe/in)</i>		
1,0 x 1,0 BAT IIa/Ib	63.954,-	65.553,-
<i>Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in</i>		
1,0 x 0,5 BAT IIa	27.884,-	28.581,-
<i>Dokumentar/in</i>		
1.0 x 0.5 BAT VIb	19.199,-	19.679,-
<i>Interviewer/in (CAPI-Zentrum)</i>		
10 x 0,125 Teilzeit	4.600,-	32.000,-
Zwischensumme	115.637,-	145.813,-
2. Reisekosten		
Inland	2.800,-	2.800,-
3. Anschaffungen		
3 x PC Komplettsysteme + Lizenzen	7.500,	600,-
4. Follow up und Interview		
Telefonrechnung	1.200,-	7.000,-
Porto	2.850,-	260,-
Recherche (öffentliche Einrichtungen)	30.000,-	
5. Betriebskosten		
Verbrauchsmaterial	1.050,-	1.050,-
SUMME	161.037,-	157.523,-

4.2 Design einer vergleichenden Querschnittsstudie über Effekte von präpartalem Ultraschall auf das kindliche Geburtsergebnis

4.2.1 Thema

Haben präpartaler Ultraschall vor allem im ersten Trimenon und dopplersonographische Untersuchungen in der Schwangerschaft einen schädigenden Effekt auf das fetale Outcome?

4.2.2 Voraussichtliche Gesamtdauer

18 Monate

4.2.3 Zusammenfassung

Diagnostische Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerenvorsorge nehmen zu und die Untersuchungszeitpunkte verschieben sich hin zu früheren Schwangerschaftswochen (Jahn et al. 1998). Dies trifft in besonderem Maße für den Zeitpunkt und das Ausmaß des Einsatzes der Dopplersonographie zu (Bricker et al. 2000). Bislang liegen jedoch keine aussagekräftigen epidemiologischen Studien vor, die mögliche Folgen von präpartaler Dopplerexposition oder der Ultraschallexposition während der ersten 12 Schwangerschaftswochen auf die unmittelbaren Geburtsergebnisse von Säuglingen untersuchen.

Seit den letzten Jahren gibt es Bestrebungen, neben dem bildgebenden Ultraschall auch die Doppleruntersuchungen im Rahmen der Perinataldatenerhebungen zu erfassen. Die Erhebungspraxen in den einzelnen Bundesländern sind zur Zeit noch unterschiedlich. Um Unterschiede in Bezug auf Art und Umfang der Datenerhebung zur Exposition Rechnung zu tragen, sollen die Ergebnisse von drei exemplarischen Perinatalerhebungen aus verschiedenen Bundesländern verglichen werden. Dabei könnten Empfehlungen zur Erfassung möglichst genauer Expositionsdaten gegeben werden und erste Trends beurteilt werden.

Des Weiteren soll ein Konzept für eine Sonderauswertung im Rahmen der jährlichen Auswertungen der Perinataldatenerhebungen zum Thema Dopplersonographie und Ultraschallexposition im ersten Trimenon erstellt werden.

Angestrebt wird eine langfristige Kooperation mit ausgewählten Perinataldatenerhebungen, die zu einem kontinuierlichen Monitoring der

Auswirkungen von präpartaler Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Qualitätssicherung führt.

4.2.3.1 Spezielle Ziele

- a) Auswertung der Daten der unmittelbaren Geburtsparameter (wie Geburtsgewicht und Morbidität) für unterschiedliche Ultraschall-Expositionslevel.
- b) Vergleich der Ergebnisse der Perinatalerhebungen der Bundesländer Baden-Württemberg, Hessen und Brandenburg in Bezug auf Art der Expositionserfassung und in Bezug auf Geburtsparameter. Dabei sind eventuelle soziale und strukturbedingte Eigenarten in den drei Bundesländern zu berücksichtigen.
- c) Erstellung eines Sonderauswertungskonzeptes im Rahmen der jährlichen Gesamtauswertung der Perinatalerhebungen.
- d) Erarbeitung eines Instruments für ein langfristiges kontinuierliches Monitoring im Rahmen der Qualitätssicherung.
- e) Vorläufige Trendanalysen aus den zur Verfügung stehenden Jahrgängen.

4.2.4 Arbeitsprogramm

4.2.4.1 Studienkollektiv

In die Studie einbezogen werden sollen alle geborenen Kinder aus den Perinatalerhebungen der Bundesländer Baden-Württemberg, Hessen und Brandenburg eines Jahrganges.

4.2.4.2 Datenerfassung der Zielvariablen

Die Analyse der Zielvariablen erfolgt in Form einer Sekundärauswertung im Rahmen der Perinatalerhebungen. In den Perinatalerhebungen der einzelnen Bundesländer werden routinemäßig über 150 verschiedene Angaben zur Anamnese, zum gesamten Geburtsverlauf, zum Kind und zur Situation der Mutter erfasst. Der Erfassungsgrad liegt bei ca. 95% aller Entbindungen, so dass es sich dabei annähernd um eine Vollerfassung handelt.

Für die geplante Studie über die Effekte von präpartaler Ultraschallexposition auf das kindliche Geburtsergebnis werden folgende Variablen ausgewertet:

Angaben zum Geburtsgewicht, zur Geburtslänge, zu den Apgar-Werten nach 1, 5, 10 Minuten, Angaben zum Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung in Schwangerschaftswochen, zum Entbindungsmodus, wobei zwischen Spontanentbindung und operativen Entbindungen (Kaiserschnitt, Saugglocken- oder Zangenentbindung) unterschieden wird und Angaben zur Morbidität des Kindes. Als Kovariable werden sozioökonomische Daten wie Herkunftsland der Mutter, Familienstand der Mutter, Beruf der Mutter, Berufstätigkeit der Mutter während der Schwangerschaft erfasst. Des Weiteren werden Schwangerschaftsrisiken wie Parität, Übergewichtigkeit der Mutter, Anzahl der Zigaretten während der Schwangerschaft und weitere im Mutterpass dokumentierte Risiken erfasst.

4.2.4.3 Ultraschall-Expositionsparameter

Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine Sekundärauswertung von Daten, die im Rahmen der Perinataldatenerhebung erfasst wurden. Es liegen Angaben zur Anzahl der Ultraschalluntersuchungen, zum Zeitpunkt der ersten Ultraschalluntersuchung und zur Dopplereexposition vor. Bei der Dopplereexposition kann nach Indikation, Ergebnis (pathologisch, ja/nein) und Art des Aufenthaltes bei der Untersuchung (ambulant oder stationär) differenziert werden.

Exakte Angaben zum Zeitpunkt der Doppleruntersuchung in Schwangerschaftswochen und zu untersuchten Organen fehlen. Allerdings können dazu indirekt Rückschlüsse aus den Indikationen für die Doppleruntersuchung gezogen werden. Auf der Basis dieser Angaben könnten für die spätere Analyse unterschiedliche Expositions-kategorien definiert werden. Dies ist abhängig davon, wie präzise diese Angaben sind.

4.2.5 Datenschutz

Alle Daten werden von den jeweilig zuständigen Stellen in den Bundesländern für die Datenhaltung der Perinatalerhebung angefordert. Dazu ist eine genaue Spezifizierung der Variablen notwendig. In der Regel werden zwei getrennte Datensätze zugeschickt: einer für die Kinder und einer für die Mütter. Diese müssen nach Erhalt anhand von drei Schlüsselvariablen wieder verknüpft werden. Eine Identifizierung der Mutter oder des Kindes ist auf der Basis dieses Datensatzes allein nicht möglich. Falls eine Identifizierung benötigt wird, müssten die Personen bezogenen Daten der Entbindungskliniken herangezogen werden. Dieses ist allerdings in dieser Studie nicht beabsichtigt.

4.2.6 Auswertung der Ergebnisse

Ziel der Auswertung ist es zu untersuchen, ob es einen negativen Einfluss des frühen Ultraschalls bzw. der Dopplerexposition auf die unmittelbaren Geburtsergebnisse gibt. Dies wird in multiplen confounderadjustierten Regressionsmodellen untersucht. Genaue Strategien für diese Modelle sind zu entwickeln. Die Ergebnisse können Informationen liefern, welche Zusammenhänge gezielt und in der Expositionserfassung detailliert in weiteren Studien untersucht werden müssten.

Weiterhin werden die Ergebnisse genutzt, um eine kontinuierliche Qualitätssicherung im Bereich der Ultraschalldiagnostik während der Schwangerschaft auf Basis der Perinatalerhebung zu ermöglichen.

4.2.7 Zeitplan und Aufgaben

Der Zeitplan kann in vier Arbeitsphasen eingeteilt werden:

Phase 1: Erstellung vergleichbarer Datenauswertungspläne für die drei Perinatalerhebungen.

Phase 2: Anforderung der Daten auf Basis der Datenauswertungspläne von den einzelnen Datenhaltern in den Bundesländern. Dies kann aufgrund der bisher gemachten Erfahrungen einige Zeit in Anspruch nehmen.

Phase 3: Datenbereinigung, Aufarbeitung des Datensatzes, Spezifizierung und Analyse der Zielvariablen und Konzeption einer Trendanalyse für die Daten zur Dopplerexposition aus den zur Verfügung stehenden Jahrgängen.

Phase 4: Erstellung eines Sonderauswertungskonzeptes auf Basis der charakterisierten und analysierten Zielvariablen im Rahmen der jährlichen Gesamtauswertung der Perinatalerhebungen und Entwicklung eines Instruments für ein langfristiges kontinuierliches Monitoring im Rahmen der Qualitätssicherung.

Es kommt in der Zeitplanung teilweise zu Überlappung, da die einzelnen zuständigen Datenhalter der Bundesländer die Daten nicht zur gleichen Zeit liefern werden und Phase 3 und Phase 4 sich zum Teil inhaltlich überschneiden.

Zeitplan der Querschnittstudie

Monate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
<i>Phase 1</i>																			
<i>Phase 2</i>																			
<i>Phase 3</i>																			
<i>Phase 4</i>																			

4.2.8 Finanzierung und Erläuterungen

Aus dem Studiendesign ergibt sich nicht die Notwendigkeit einer eigenen Datenerhebung, da die Daten bereits in der Perinatalerhebung vorliegen. Die meisten Ressourcen sind daher für Personal und für die notwendigen Hilfsmittel zur Auswertung und für das Datenbankmanagement aufzuwenden. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass Reisemittel benötigt werden, um mit den involvierten Personen und Institutionen in den einzelnen Bundesländern in direkten Kontakt zu treten.

Finanzierungsplan der Querschnittsstudie

Ausgabeart	1. Jahr [EURO]	2. Jahr [EURO] (6 Monate)
1. Personalausgaben		
<i>Statistiker/in Epidemiologe/in</i>		
1,0 x 1,0 BAT IIa/Ib	63.954,-	33.151,-
<i>Dokumentar/in</i>		
1.0 x 0.5 BAT Vib	19.199,-	9.840,-
<i>Zwischensumme</i>	83.153,-	42.991,-
<i>Reisekosten</i>	2.600,-	1.278,-
<i>Verbrauchsmaterial</i>	1.500,-	800,-
<i>2 x PC Komplettsysteme + Lizenzen</i>	5.500,-	600,-
<i>Porto, Telefonkosten</i>	700,-	400,-
<i>Summe</i>	93.451,-	46.069,-

4.3 Studienkonzept: Schwangerenkohorte

4.3.1 Thema

Aufbau einer prospektiven Schwangerenkohorte und Untersuchung des Einflusses und der Wirkung von diagnostischem Ultraschall während der Schwangerschaft auf die Morbidität und auf die weitere neurologische Entwicklung von Kindern.

4.3.2 Die voraussichtliche Gesamtdauer

6 Jahre (einschließlich der Pilotstudie)

4.3.3 Ziele und Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven Schwangerenkohorte soll die Fragestellung zu den schädigenden Effekten des Ultraschalls beantwortet werden. Die Studie sollte so konzipiert sein, dass neben den Geburtsergebnissen in Folgeerhebungen auch neurologische Beeinträchtigungen erfasst und ausgewertet werden können. Neben dem frühen vaginalen Ultraschall sollen in der Hauptsache die Folgen der Doppleruntersuchung untersucht werden.

Vor der Durchführung der prospektiven Schwangerenkohorte, im folgenden „Hauptstudie“ genannt, wird im Vorfeld zur Qualitätssicherung eine Pilotstudie durchgeführt, die zu einer Optimierung des Rekrutierungsverfahrens, der Outcome- und der Expositionserfassung führen soll.

4.3.3.1 Spezielle Ziele

- a) Erstellung eines Operationshandbuches während der Pilotstudie,
- b) Aufbau einer prospektiven Schwangerenkohorte,
- c) Untersuchung des Abortrisikos bei frühen Ultraschalluntersuchungen vor der 12. Schwangerschaftswoche,
- d) Untersuchung des Einflusses der Ultraschalluntersuchungen auf die Häufigkeit von Fehlbildungen,
- e) Untersuchung des Einflusses der Dopplersonographie auf die neurologische Entwicklung.

4.3.4 Arbeitsprogramm (Kurzfassung)

Das Arbeitsprogramm dieser Studie umfasst 6 Phasen:

1. Vorbereitungsphase (+ Pilotstudie)
2. Rekrutierung
3. Datenerhebung
4. Auswertung nach einem Jahr
5. Follow up
6. Auswertung nach 4 Jahren

In der Vorbereitungsphase werden die notwendigen Voraussetzungen geschaffen zur Durchführung der Studie. Dies sollte auch eine **Pilotstudie** beinhalten, wie sie in Kapitel 4.4 vorgestellt wird. Wichtige Aufgaben sind dabei die Rekrutierung der Gynäkologen und der Entbindungskliniken, Erstellen und Testen der Erhebungsinstrumente und die Organisation der Datenerfassung und des Datenbankmanagements. Nach der Vorbereitungsphase kann mit der Rekrutierung der Schwangeren begonnen werden. Parallel dazu erfolgt die Datenerhebung, welche die Expositions- und Outcome-Parameter einschließt.

Nach einem Jahr Rekrutierung kann eine Zwischenauswertung für den Abort durchgeführt werden, da dann die Fallzahl ausreichend ist, um relevante Hypothesen zu testen (siehe Kapitel 4.3.4.1). Ein Jahr nach der Geburt werden die Daten zu Sinnesleistungen und zur Sprachentwicklung erhoben. Nach Abschluss der Datenerfassung nach vier Jahren erfolgt eine zweite Auswertungsphase zur Sprachentwicklung.

4.3.4.1 Bestimmung der notwendigen Stichprobengröße: Powerberechnung

Bei der Berechnung der Stichprobengröße wird davon ausgegangen, dass die Nullhypothese (H_0) mit hoher Wahrscheinlichkeit (80%) abgelehnt werden soll, wenn das tatsächliche relative Risiko (RR) größer als 1,5 ist bei einem Fehler 1. Art von $\alpha=0,05$. Weiterhin wird bei der Berechnung davon ausgegangen, dass ca. 10% der Feten im Verlauf der Schwangerschaft dopplerexoniert waren. Diese Berechnungen wurden für verschiedene Prävalenzen der Outcome-Variablen durchgeführt (Tabelle 3). Für neurologische Entwicklungsstörungen und für Hautveränderungen wird eine Studie mit einem Umfang von 7000 Studienteilnehmerinnen verlangt.

Tabelle 3: Studienpopulationsumfang für die Schwangerenkohorte: Hier Gesamtstichprobe n für einen einseitigen Test, $\alpha=0,05$, $1-\beta=0,8$ bei einem angenommenen Verhältnis zwischen Doppler-Exponierten und nicht exponierten von 1:9.

PRÄVALENZ [%]	RELATIVES RISIKO 1,2	RELATIVES RISIKO 1,5	RELATIVES RISIKO 1,8	RELATIVES RISIKO 2,0	RELATIVES RISIKO 2,5
0,1	1.840.051	323.951	137.965	93.135	46.724
0,5	366.427	64.481	27.448	18.523	9.284
1,0	182.224	32.047	13.633	9.196	4.604
2,0	90.122	15.830	6.726	4.533	2.264
5,0	34.861	6.100	2.581	1.735	860
10,0	16.441	2.857	1.200	802	392
15,0	10.301	1.776	739	491	236

Unter der Annahme, dass trotz optimierten Rekrutierungsverfahrens der Prozentsatz von auswertbaren Daten nur bei 60% liegt und bei einer angenommenen Lebendgeburtenrate von 9,2 pro 1000 Einwohner für die Bundesrepublik Deutschland, muss die Studie, bei einer zweijährigen Rekrutierungszeit, in einer Region mit einer Bevölkerung von ca. 700.000 Menschen durchgeführt werden (siehe Tabelle 4). Dies entspricht zwei Regionen von der Größe Bielefelds einschließlich des Einzugsbereiches.

Tabelle 4: Kalkulation der Kohortengröße auf der Basis einer Population von 700.000 Menschen und der Powerberechnung bei unterschiedlichen Rekrutierungszeiträumen.

REKRUTIERUNGSZEIT	12 MONATE	24 MONATE	36 MONATE
Basisbevölkerung	~700.000	~700.000	~700.000
Erwartete Geburten pro Jahr	~6440	~12880	~19320
Teilnahmebereitschaft 70%	~4508	~9016	~13254
Auswertbare Daten 60%	~3864	~7728	~11592
Anzahl der Geburtskliniken	~12	~12	~12
Anzahl der Gynäkologischen Praxen	~100	~100	~100
Anzahl der Kinderärzte	~50	~50	~50

In der Stadt Bielefeld mit ca. 350.000 Einwohnern sind 50 Gynäkologen, 25 Kinderärzte tätig. In 6 Entbindungskliniken finden 98% der Geburten statt. Legt man diese Zahlen zugrunde, werden in der Studienregion bei einer Basisbevölkerung von 700.000 etwa 100 Gynäkologen und ca. 12 Entbindungskliniken mit der Betreuung der Schwangeren beschäftigt sein. (siehe Tabelle 4). Voraussichtlich 50 Kinderärzte

werden die Kinder nach der Geburt betreuen. Wie aus Tabelle 3 und Tabelle 4 ersichtlich ist, führt eine Vergrößerung der Studienpopulation durch eine Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes von zwei auf drei Jahre zu keiner nennenswerten Steigerung der statistischen Power. Eine zweijährige Rekrutierungszeit bietet daher ein gutes Verhältnis zwischen den studienrelevanten Faktoren Kosten, Zeit und der zu erwartenden Aussagekraft.

Für Outcomes deren Prävalenz unter 1% liegt, können nur extrem grosse Risiken noch nachgewiesen werden ($RR \geq 4$), die aber hier nicht zu erwarten sind. Für Hämangiome (Prävalenz 10%) und für Störungen in der Sprachentwicklung (Prävalenz 10%) kann nach dieser Schätzung bei einer Stichprobengröße von 7000 Studienteilnehmerinnen ein wahres relatives Risiko von 1,5 noch entdeckt werden ($\alpha=0,05$; $1-\beta=0,8$)

Bezüglich des frühen vaginalen Ultraschalls wird aufgrund der Perinatalerhebung von Bayern erwartet, dass vor der 8. Schwangerschaftswoche 25% der schwangeren Frauen vaginal mit Ultraschall untersucht wurden. Auf Basis dieser Häufigkeitsverteilung ergeben sich die in Tabelle 5 dargestellten Stichprobengrößen.

Tabelle 5: Studienpopulationsumfang für eine Kohortenstudie: Gesamtstichprobe für einen einseitigen Test mit $\alpha=0,05$ und $1-\beta=0,8$. Angenommenes Verhältnis zwischen Exponierten und nicht Exponierten Schwangeren 1:3.

PRÄVALENZ [%]	RELATIVES RISIKO 1,2	RELATIVES RISIKO 1,5	RELATIVES RISIKO 1,8	RELATIVES RISIKO 2,0	RELATIVES RISIKO 2,5
0,1	891.748	158.996	68.460	46.518	23.671
0,5	177.575	31.644	13.617	9.249	4.702
1,0	88.303	15.725	6.762	4.591	2.331
2,0	43.667	7.765	3.334	2.261	1.145
5,0	16.886	2.990	1.278	864	434
10,0	7.958	1.398	592	398	197
15,0	4.983	867	364	243	118

Bei einer Studienpopulation von 7.000 sind somit noch geringe RR (1,5-1,8) statistisch signifikant nachzuweisen.

4.3.4.2 Expositionserfassung

Der Erfassung der Exposition kommt in einer prospektiven Schwangerenkohorte eine besondere Bedeutung zu. Die zeitnahe quantitative Erfassung der Ultraschallexposition ist der entscheidende Punkt, wodurch sich dieses Studiendesign

von anderen bisher durchgeführten Kohortenstudien zum Ultraschall unterscheidet. Deshalb sollten für die Expositionserfassung nur Instrumente eingesetzt werden, die sich in der Praxis bewährt haben und deren Validität und Reliabilität bestimmt wurden. Grundsätzlich sollten in der Studie folgende Expositionsparameter festgehalten werden:

- Ultraschallgerät (Type, Marke, Hersteller),
- Verwendete Ultraschall-Modi (z.B. Doppler),
- Dauer der Beschallung,
- Dauer der Untersuchung,
- beschalltes Organ oder Areal bei Doppleruntersuchungen,
- Indikation der Ultraschalluntersuchung,
- die Schwangerschaftswoche in der beschallt wurde,
- die thermischen (TI) und mechanischen (MI) Indizes.

Um ein Schallfeld zu charakterisieren muss mindestens eine der Schallfeldgrößen Schalldruck, Schallintensität oder Schallleistung bestimmt werden. Die Bestimmung dieser Größen erfolgt in der Regel mit kalibrierten Hydrophonen in speziellen Labors (Beißner ??). Aufgrund des großen messtechnischen Aufwands und der Störanfälligkeit eignen sich diese Verfahren nicht, um innerhalb einer prospektiven Schwangerenkohorte zur Qualifizierung von Schallleistung von Ultraschallgeräten angewendet zu werden (siehe Kapitel III: Protokoll).

Bei der Charakterisierung der Schallfelder der Ultraschallgeräte und der entsprechenden Schallköpfe ist man daher auf die Angaben der Gerätehersteller angewiesen. Die entsprechenden Schallfeldparameter werden in der Regel nur bei einem Gerät bestimmt und gelten dann für alle anderen Geräte dieser Bauart des entsprechenden Herstellers (siehe Kapitel III: Protokoll). Es ist aber durchaus denkbar, dass es z.B. altersbedingte Unterschiede gibt in der Schallleistung bei Geräten gleicher Bauart desselben Herstellers.

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) in Braunschweig entwickelt zur Zeit einen thermoakustischen Sensor, mit dem es möglich ist, die Schallleistung von Ultraschallgeräten auf einfache Art und Weise zu bestimmen. Mit Hilfe des thermoakustischen Sensor wäre es möglich, auf einfache Art und Weise die Schallleistungen der Ultraschallgeräte unabhängig von den Geräteherstellern zu quantifizieren.

Wie die Ultraschallexposition und der Untersuchungsablauf dokumentiert werden könnten, ist in der Arbeit von Dean und Lees (2000) demonstriert worden. Allerdings ist eine Erfassung der Exposition über eine Videoaufzeichnung für eine epidemiologische Studie mit mehreren tausend Teilnehmern sehr zeitaufwendig und zu teuer und damit nicht machbar. Es bieten sich darüber hinaus zur Erfassung der Exposition prinzipiell zwei Verfahren an:

1. Erfassung der Exposition durch den behandelnden Arzt mittels einer Datenerhebungsmaske.
2. Die computergestützte direkte Erfassung der Exposition und des Untersuchungsverlaufs über eine Datenschnittstelle am Ultraschallgerät.

Die computergestützte direkte Erfassung des Untersuchungsablaufs ist, abgesehen von einer bildlichen Dokumentation des Befundes (Tutschek et al. 2000) oder über Videoaufnahmen (Dean and Lees 2000), bisher in der Praxis noch nicht umgesetzt worden. Theoretisch ist dies allerdings praktikabel, unter der Voraussetzung, dass die Hersteller der Ultraschallgeräte bei der Entwicklung eines solchen Erfassungsinstrumentes kooperieren. Die Vorteile einer digitalen Erfassung des Untersuchungsverlaufes mit entsprechenden Leistungsparametern gegenüber der manuellen Dateneingabe durch den Untersucher sind:

- geringere Störung des Untersuchungsablaufs,
- genaue zeitliche Erfassung des Untersuchungsablaufes,
- detaillierte Erfassung der eingestellten Ultraschall-Modi,
- Erfassung von Leistungsmerkmalen des Ultraschallkopfes,
- direkte Erfassung der Sicherheitsindizes TI und MI,
- Reduzierung von Datenübertragungsfehlern im Gegensatz zur manuellen Erfassung,
- Minimierung des Untersucher-Bias',
- differenzierte Quantifizierung der Exposition.

4.3.4.3 Erfassung von Outcomes

Die Unsicherheit bei der eindeutigen Zuordnung von spezifischen Outcomes zu einer Ultraschallexposition (siehe TEIL II: Review) macht es erforderlich, ein möglichst breites Spektrum von Outcomes zu erfassen. Für die Schwangerenkohorte lassen sich diese prinzipiell in vier sich zum Teil überlappende Gruppen einteilen:

1. Aborte und Blutungen während der Schwangerschaft
2. Große und kleine Fehlbildungen
3. Sensorische Störungen
4. Neurologische Störungen

Aborte und Blutungen

Jeder Abort, von der 0. bis zur 20. SSW, der nach der Feststellung der Schwangerschaft durch den Gynäkologen stattgefunden hat, wird erfasst. Dazu zählen auch Aborte, die nach Feststellung der Schwangerschaft mittels Ultraschall diagnostiziert werden. Die Abortrate liegt nach der Auswertung eines Registers in Dänemark bei 10-15% (Zygmunt 2001). Aborte, deren Ursache eine Chromosomenaberration ist, sind wahrscheinlich nicht auf eine Ultraschallexposition zurückzuführen. Um diese zu identifizieren und um sie im Rahmen der Auswertung gesondert zu betrachten, könnte das Abortmaterial in einem Labor untersucht werden. Diese Laboruntersuchungen finden in der Regel auch im normalen Betrieb der gynäkologischen Praxis statt. Ebenso sind Blutungen während der Schwangerschaft, die nicht notwendigerweise gleichbedeutend sind mit einem Abort, zu dokumentieren und zu erfassen.

Fehlbildungen

Die großen und kleinen Fehlbildungen beschreiben einen umfangreichen Katalog von Fehlbildungen, unter die auch diejenigen fallen, die möglicherweise auf eine Ultraschallexposition zurückgeführt werden könnten (siehe Teil III: Protokoll). Zur Erfassung dieser Fehlbildungen in der U1 und U2 wird innerhalb der Studie ein Konzept angestrebt, welches den Vorgaben der European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT) entspricht. Dadurch soll erreicht werden, dass ein internationaler Vergleich der Daten sowie mit den in Deutschland vorhandenen Fehlbildungsregistern in Sachsen-Anhalt und in Mainz möglich ist. Eine Registrierung der kleinen Fehlbildungen nach den Vorgaben der EUROCAT erfordert allerdings eine vorherige Schulung der Kinderärzte, da die interessierenden Fehlbildungen zum großen Teil in den Routineuntersuchungen der U1 und U2 nicht erfasst bzw. nicht erkannt werden.

Sensorische Störungen

Die Erfassung der sensorischen Fähigkeiten in den ersten Lebenswochen erfordert einen gewissen apparativen Aufwand. Im Rahmen der Studie sind vor allem Veränderungen des Hör- und Sehvermögens von Bedeutung. Die Bestimmung des **Hörvermögens** erfolgt mittels der otoakustischen Emission und der Hirnstamm-Audiometrie. Beide Messungen können ca. 2 Tage nach der Geburt erfolgen. Im Gegensatz zur reinen otoakustischen Messung können mit der Hirnstamm-Audiometrie auch Hörschäden im Mittelohr und an den ableitenden Nervenbahnen erfasst werden (Lenarz 1997).

Im Verlaufe des Körperwachstums durchläuft das **Auge** einen Prozess, der als "Emmetropisierung" (Normalisierung) bekannt ist. Das Auge wird länger, was sich in einer Verringerung der Hyperopie niederschlägt. Eine Beurteilung der Sehfähigkeit kann daher mit einiger Zuverlässigkeit erst im Alter von einem Jahr erfolgen, z.B. durch den Einsatz des StraboScreeners, ein von Barry et al. (1998) entwickeltes und zur Zeit aber noch nicht vollständig validiertes Instrument zur Beurteilung der Sehfähigkeit. Die Validierung des Instruments kann im Rahmen der Schwangerenkohorte in Zusammenarbeit mit den Augenärzten erfolgen.

Einige Tage nach der Geburt kann mittels Ultraschall eine Längenmessung des Auges vorgenommen werden. Obwohl das Auge noch nicht ganz entwickelt ist, kann trotzdem eine mögliche Abweichung von der Norm festgestellt werden. Der TIMUG-EYE-ANALYZER bietet neben der Längenmessung des Auges und seiner Teilstrecken noch eine Reihe neuer diagnostischer Analysemöglichkeiten des Auges. Die gleiche Messung kann nach einem Jahr wiederholt werden, um die Entwicklung des Auges zu dokumentieren.

Ausgehend vom bisherigen Kenntnisstand und aufgrund der sehr niedrigen Prävalenzen von Seh- und Hörstörungen bei Neugeborenen ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass es im Rahmen der Studie zu einer signifikanten Risikoschätzung kommt. Allerdings bietet dieses Konzept einer prospektiven Schwangerenkohorte einen geeigneten Rahmen, um diese innovativen Screeningmethoden einzusetzen. Ob die Untersuchung von Seh- und Hörvermögen sinnvoll in das Design der prospektiven Kohortenstudie einzubinden ist, konnte noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Entscheidung sollte mit davon abhängen, inwieweit die Verfahren noch weiterentwickelt werden, um schließlich in einer

großen Studie durchgeführt werden zu können. Dies erfordert auch die Entwicklung von Konzepten für die Weiterbehandlung von positiv getesteten Neugeborenen.

Neurologische Störungen

Als ein Indikator für den Entwicklungsgrad dient die Sprache. Mit Hilfe eines von Grimm und Doil (2000) entwickelten, validierten Elternfragebogens für die Früherkennung von Risikokindern wird die Sprache, Gestik und Feinmotorik beurteilt. Dieser Elternfragebogen (ELFRA I) ist ab dem 1. Lebensjahr einsetzbar, also zum Zeitpunkt der Kinderfrüherkennungsuntersuchung U6 (10.-12. Lebensmonat). Kinder, die im Rahmen der durchgeführten Screenings positiv getestet wurden, werden nach einem Elterngespräch zur weiteren Untersuchung an einen Facharzt überwiesen.

Weitere Variablen

Neben den hier beschriebenen Variablen sollten noch weitere Daten aus dem Mutterpass und dem Kinderuntersuchungsheft entnommen werden. Diese Daten sind wichtig zur Quantifizierung eventueller Confounder und Kofaktoren. Sie werden routinemäßig erfasst, so dass hierfür keine speziellen Erhebungsinstrumente entwickelt werden müssen. Ein genaues, umfassendes Programm zur Datenerfassung muss noch erarbeitet werden.

4.3.5 Auswertung

Nach 18 Monaten Studienzeit wird eine Auswertung für die Spontanaborte durchgeführt. Bei einer geschätzten Gesamtzahl von ca. 3800-4000 Geburten nach einem Jahr Rekrutierung und einer Abortrate von 10-15% sind etwa 400 Aborte in dieser Zeit zu erwarten. Unter diesen Voraussetzungen können signifikante Aussagen noch für ein relatives Risiko von 1,5 gemacht werden (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Für Hämangiome, welche die gleiche Prävalenz aufweisen wie die Aborte, kann erst nach 27 Monaten eine Auswertung durchgeführt werden, da diese erst nach der Geburt diagnostiziert werden können und so die Zeit der Schwangerschaft von 9 Monaten mit berücksichtigt werden muss.

Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem Geburtsausgang und der Morbidität sind nach drei Jahren möglich. Gleiches gilt auch für die anderen Outcome-Variablen, die im Rahmen der Fehlbildungsdiagnostik erhoben wurden.

Anhand der Ergebnisse des hier vorgeschlagenen Hörtestes sind voraussichtlich nur tendenzielle Aussagen möglich, da die Häufigkeit der diagnostizierten schweren Hörstörungen bei Neugeborenen nach Schätzungen zwischen 0,1% und 0,2% liegt und bei einer Studienpopulationsgröße von ca. 7200 signifikante Ergebnisse erst bei einem relativen Risiko von über 2,5 erreichbar wären. Risiken dieser Größenordnung sind realistischerweise nicht zu erwarten. Für Risikokinder, z.B. Frühgeburten, liegt der Anteil der Schwerhörigkeit allerdings zwanzigfach höher. Hier kann möglicherweise in einer eingebetteten Fallkontrollstudie zwischen Risikokindern mit Doppler und Risikokindern ohne Doppler unterschieden werden. Die Entscheidung, ob der Hörtest durchgeführt wird, hängt von dem Ergebnis der Pilotstudie ab.

Die vollständigen Daten zur Sehschärfe und der Sprachentwicklung zusammen mit der Gestik und Feinmotorik liegen erst nach 4 Jahren Studienzeit vor. Unter der Annahme, dass die psychischen Entwicklungsstörungen mit einer Häufigkeit von über 10% bei Kleinkindern im Alter von 1 Jahr anzutreffen sind, kann am Ende der zweijährigen Rekrutierungsphase bei einer bis dahin erfassten untersuchten Studienpopulation von ca. 4000 eine Risikoerhöhung statistisch gesichert werden, wenn das relative Risiko 1,5 überschreitet.

4.3.6 Zeit- und Arbeitsplan

Die Zeitspanne von maximal 42 Wochen, die zwischen der Rekrutierung und Geburt liegt, ist der bestimmende Faktor bei der Aufstellung eines Zeitplanes. Für eine zweijährige Rekrutierungszeit (siehe Kapitel 4.3.4.1) bedeutet dies, dass innerhalb dieser Zeit schon Entbindungen erfasst werden und die Kinderuntersuchungen U6 einschließlich des ELFRA I durchgeführt werden. Dies macht es erforderlich, dass schon kurz nach Beginn der Rekrutierung eine kontinuierliche und parallele Erfassung verschiedener Zielgrößen erfolgen muss. Die Phase der Rekrutierung erfordert eine sorgfältige Planung und Management. Eine Pilotstudie zur Optimierung der parallelen Rekrutierung, Expositions- und Outcome-Erfassung wird deshalb als notwendig erachtet (Kapitel 4.4).

Die einzelnen sich zeitlich überlappenden Phasen werden im Folgenden kurz vorgestellt und in einem Zeitplan zusammengefasst.

Pilotstudie (1 Jahr)

Vor Beginn der Kohortenstudie erscheint es auf Basis der bisherigen Recherchen notwendig, eine Pilotstudie durchzuführen. Diese Pilotstudie dient vor allem der Evaluation der Erhebungsinstrumente zur Erfassung der Exposition und der Outcomes. Zudem sollte das Rekrutierungsverfahren optimiert werden. Ein detailliertes Konzept für die Pilotstudie ist in Kapitel 4.4 zu finden.

Vorbereitungsphase (3 Monate)

In der Vorbereitungsphase werden die notwendigen Voraussetzungen geschaffen, um die Schwangeren zu rekrutieren. In dieser Phase werden die beteiligten Institutionen und Personen über Ziele und Inhalte des Vorhabens informiert. Die Entbindungskliniken und die Fachärzte werden in dieser Phase rekrutiert. Weiterhin werden Schulungen durchgeführt, die Erhebungsinstrumente bereitgestellt und das Datenmanagement implementiert.

Rekrutierungsphase (24 Monate)

Parallel zur Vorbereitungsphase wird mit der Rekrutierung der beteiligten Fachärzte begonnen. Mit Rekrutierung der Schwangeren wird nach 2 Monaten begonnen. Die Erfassung der Exposition und der Outcomes beginnt mit der Rekrutierung der Schwangeren.

Expositionserfassung (33 Monate)

Mit der Expositionserfassung wird begonnen, sobald die erste Schwangere in die Studie eintritt. Sie endet nach der Entbindung des letzten Kindes in der Studie.

Outcome-Erfassung: Geburtsergebnis (33 Monate)

Über einen Studienzeitraum von 33 Monaten wird das unmittelbare Geburtsoutcome erfasst. Am Anfang stehen die Spontanaborte, deren Registrierung mit der Rekrutierung der ersten Schwangeren beginnt. Diese Phase endet mit der Kinderuntersuchung U1 und U2.

Follow-up (24 Monate)

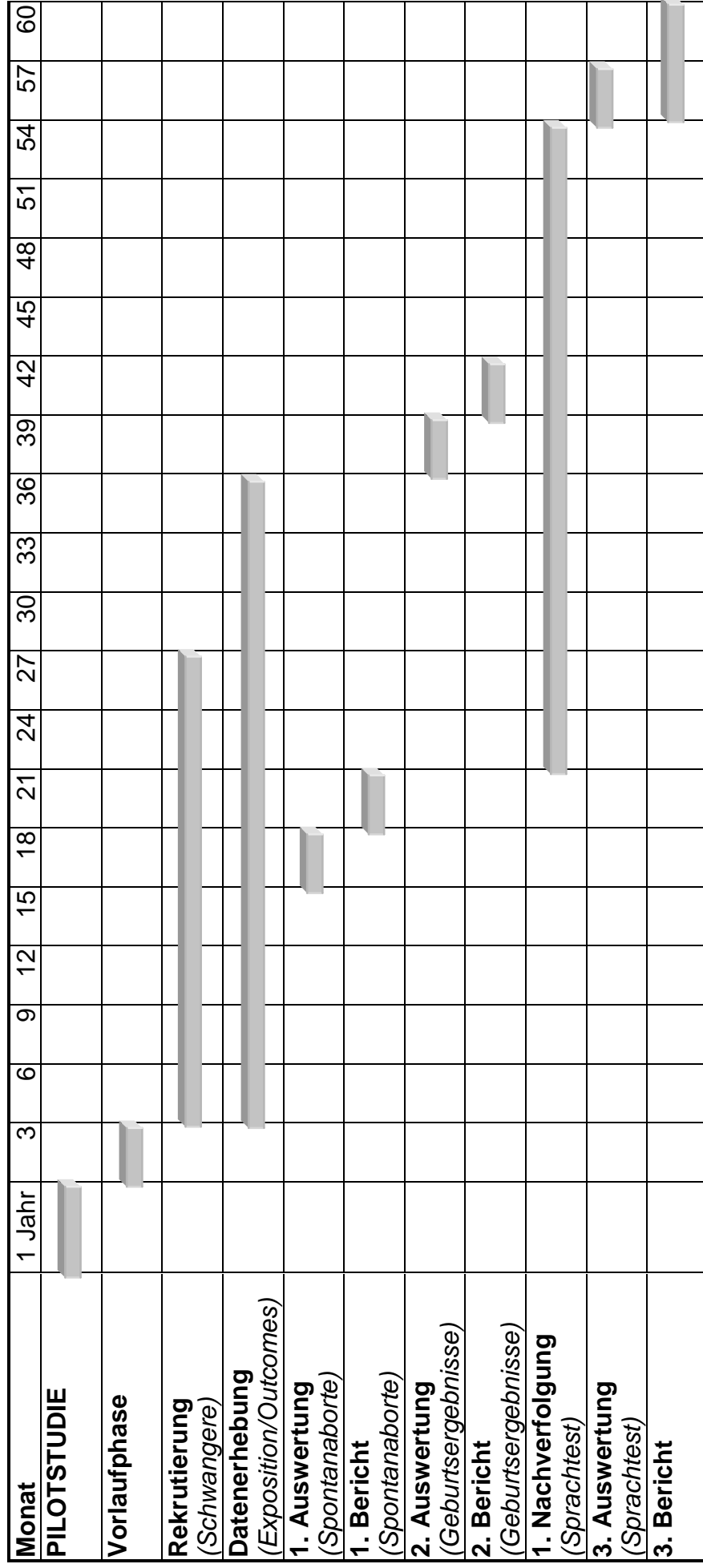
Das Follow-up zur Sprachentwicklung, zum Sehtest und zur Augenentwicklung erfolgt ein Jahr nach der Geburt. Aufgrund der zwei Jahre dauernden Rekrutierungsphase gibt es zeitliche Überschneidungen der Expositionserfassung, der Erfassung der Geburtsergebnisse und dem ersten Follow-up. Dies Follow up

kann im Rahmen der Kinderuntersuchung U6 in der kinderärztlichen Praxis stattfinden.

Auswertung und Berichte

Im Verlauf der Kohortenstudie sind drei Auswertungen geplant: eine Zwischenauswertung zu den Spontanaborten nach einem Jahr, eine Auswertung zu den Geburtsergebnissen einschließlich aller Aborte nach 3 Jahren und eine Auswertung zum Follow-up nach 4 ½ Jahren. Jede der Auswertungen wird mit einem Kurzbericht abgeschlossen. Am Ende der Studie ist ein Abschlussbericht vorgesehen.

Zeitplan der prospektiven Schwangerenkohorte



4.3.7 Finanzierungsplan

Bei der Planung der vorläufigen Finanzierung wurde die Pilotstudie nicht mit berücksichtigt. Für diesen Studienteil wurde ein separater Finanzierungsplan aufgestellt (siehe Kapitel 4.4). Der hier vorgestellte Finanzierungsplan wurde für 5 Jahre aufgestellt. Eventuelle weitere Nachverfolgungen, z.B. bei der Schuleingangsuntersuchung, wurden dabei nicht mit berücksichtigt. Mit berechnet wurden die Anschaffungskosten der Geräte zur Hör- und Augenvermessung. Von der finanziellen Beteiligung möglicher Kooperationspartner (siehe Kapitel 4.5 Kooperationen) ist es abhängig, inwieweit hier die Kosten gesenkt werden können.

Die angeführte Anzahl der Stellen für die wissenschaftlichen Mitarbeiter/innen ist notwendig, da die Daten in zwei unterschiedlichen Regionen, z.B. Bielefeld und Heidelberg oder Bielefeld und Münster erhoben werden müssen. Für jede Region ist eine separate Betreuung vorgesehen (Koordinatoren). Ein/e Dokumentar/in ist unerlässlich für den Aufbau und die Pflege der Datenbank und notwendig für das Datenmanagement. Damit die vorgesehenen Erhebungsinstrumente in der Praxis erfolgreich eingesetzt werden können, muss in manchen Bereichen eine Schulung der teilnehmenden Gynäkologen und Kinderärzte erfolgen. Auch hierfür müssen Mittel bereitgestellt werden.

Für die Betreuung der Gynäkologen und Kliniken und für die Validierung der erhobenen Studiendaten und für die Sicherstellung, dass geltende Richtlinien und Gesetze von allen Parteien eingehalten werden, ist es notwendig, für jede Studienregion einen Monitor/in einzustellen. Für das erste Follow-up wird der Elternfragebogen ELFRA I benötigt. Die Lizenzkosten für den beschriebenen Studienumfang belaufen sich auf 12.500,- Euro. Bei der Rekrutierung der Schwangeren ist ein Prämiensystem vorgesehen, dergestalt, dass pro erfolgreich rekrutierter Schwangerer eine Prämie von 10,- Euro gezahlt wird. Diese Maßnahme soll dazu dienen, die Compliance der Gynäkologen und des Praxispersonals zu erhöhen.

Bei der Finanzierungsplanung handelt es sich um ein vorläufiges Konzept. Eine genauere Abschätzung ist erst möglich, wenn die Ergebnisse der Pilotstudie vorliegen. Dies betrifft vor allem die Erfassung der Exposition. Die kalkulierten Kosten über einen Zeitraum von 5 Jahren belaufen sich zur Zeit auf ca. 1,9 Millionen Euro.

Finanzierungsplan prospektive Kohortenstudie

AUSGABENART	1. Jahr [EURO]	2. Jahr [EURO]	3. Jahr [EURO]	4. Jahr [EURO]	5. Jahr [EURO]
1. Personalausgaben					
<i>Studienleiter</i> Statistiker/in Epidemiologe/in					
1,0 x 1,0 BAT Ib/IIa	63.954,-	65.553,-	67.192,-	68.871,-	70.593,-
<i>Regionale Koordinatoren</i> Wiss. Mitarbeiter/in					
2,0 x 1,0 BAT IIa	111.536,-	114.324,-	117.183,-	120.112,-	123.115,-
<i>Dokumentar/in</i>					
1.0 x 1,0 BAT IVb	38.399,-	39.359,-	40.343,-	41.352,-	42.385,-
<i>Monitor/in</i>					
2,0 x 0,5 BAT IVb	76.798,-	78.718,-	80.686,-	82.704,-	84.770,-
<i>Hilfskräfte Dateneingabe</i>					
4,0 x 325,- Teilzeitkräfte	15.600,-	15.600,-	15.600,-	15.600,-	15.600
ZWISCHENSUMME	306.287,-	313.554,-	321.004	328.639,-	336.463,-
2. Reisekosten					
Inland	7.600,-	7.600,-	7.600,-	7.600,-	7.600,-
Ausland	2.500,-	2.500,-	2.500,-	2.500,-	2.500,-
3. Beschaffungskosten					
a) Lizenzen					
Software (Statistik, Astraia)	1.600,-	1.600,-	1.600,-	1.600,-	1.600,-
Fragebogen ELFRA I	13.000,-				
b) Geräte					
BeraPhon (3 Stück)	38.500,-				
Eye-Analyzer (3 Stück)	38.500,-				
Computersysteme (4 Stück)	12.000,-			5.500,-	
c) Schulungen					
Gynäkologen/Kinderärzte/ Pflegepersonal	10.500,-	5.200,-	5.200,-		
4. Verbrauchsmaterial	5.200,-	5.200,-	5.200,-	5.200,-	5.200,-
5. Telefon, Porto, Druckkosten	5.200,-	5.200,-	5.200,-	5.200,-	5.200,-
6. Prämie (Rekrutierung)	10.000,-	40.000,-	30.000,-		
ZWISCHENSUMME	144.600,-	67.300,-	57.300,-	27.600,-	22.100,-
SUMME	450.887,-	380.854,-	378.304,-	356.239,-	358.563,-

4.4 Qualitätssicherung der prospektiven Schwangerenkohorte: die Pilotstudie

4.4.1 Thema

Durchführung einer Pilotstudie zur Qualitätssicherung der prospektiven Schwangerenkohorte, Evaluation der Erhebungsinstrumente und Optimierung des Rekrutierungsverfahrens.

4.4.2 Voraussichtliche Gesamtdauer

12 Monate

4.4.3 Zusammenfassung

Für das in Kapitel 4.3 vorgestellte Konzept einer prospektiven Schwangerenkohorte müssen in einer Vorstudie Details der Schwangerenrekrutierung und der Datenerfassung getestet werden. Es fehlen z.B. verlässliche Schätzungen zur Teilnahmebereitschaft der Schwangeren und der Fachärzte. Zusätzlich gibt es kein Instrument zur Erfassung der Ultraschallexposition, das schon in einer großen Studie eingesetzt wurde. Die im Studiendesign vorgestellten Methoden zur Untersuchung der Neugeborenen und Kinder sind relativ neu und gehören nicht zu den Standarduntersuchungen. Es gilt also durch eine Evaluation und Optimierung der Methoden und Instrumente, die Teilnahmebereitschaft der Studienteilnehmer und die Qualität der Datenerfassung zu erhöhen, um die Voraussetzung für die Erstellung eines statistisch auswertbaren Datensatzes zu schaffen.

4.4.3.1 Spezielle Fragen

1. Kann die erforderliche Anzahl von schwangeren Studienteilnehmerinnen im Rahmen einer Hauptstudie erreicht werden?
2. Ist die Teilnahmebereitschaft der Fachärzte, der beteiligten Institutionen (Krankenkassen und Fachverbände) und der Schwangeren ausreichend, um eine Hauptstudie durchzuführen?
3. Kann die Ultraschallexposition hinreichend genau erfasst werden, um eine studienrelevante Ultraschalldosis zu definieren?

4. Eignen sich die vorgesehenen Methoden zur Outcome-Erfassung, um vergleichbare, d.h. statistisch auswertbare Daten zur Beantwortung der Fragestellung zu erhalten?
5. Wie hoch sind die zu erwartenden Kosten der einzelnen Schritte?

4.4.4 Durchführung der Studie

Die Pilotstudie sollte in einer Region mit ca. 100.000 – 200.000 Einwohnern durchgeführt werden. In einem Zeitraum von 12 Monaten würden bei einer Geburtenrate von 9,2/1000 Einwohner ca. 3000 Geburten stattfinden. In Städten dieser Größe gib es 4-8 Entbindungskliniken und die ca. 3000 Schwangeren werden von ca. 30-50 Gynäkologen betreut.

a) Vorbereitungsphase

In einer Vorbereitungsphase werden die Instrumente entwickelt, die erforderlich sind, um die Exposition und die Outcomes zu erfassen. Darüber hinaus sollte eine geeignete Rekrutierungsstrategie entwickelt werden, mit der ein Höchstmaß an Teilnahmebereitschaft erzielt werden kann.

In dieser Vorbereitungsphase sind die Institutionen und Personen zu kontaktieren und zu informieren, die in einer Studie zur Ultraschallexposition während der Schwangerschaft involviert sein werden. Dazu gehören die Krankenkassen, die Kassenärztliche Vereinigung, die entsprechenden Fachverbände der Gynäkologen und Kinderärzte, die relevanten Entbindungskliniken, Hebammen und die Öffentlichkeit. Diese Vorbereitungsphase besteht nicht nur aus reiner Informationsarbeit, sondern es sollen auch die Entbindungskliniken und die Gynäkologen zur Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Mögliche Kooperationspartner sollen in der Vorbereitungsphase kontaktiert und involviert werden.

In dieser Phase der Vorbereitung soll aus den beteiligten Kooperationspartnern Institutionen, Facharzt- und Personengruppen ein Gremium zusammengestellt werden, welches während der Dauer der Pilotstudie die eingesetzten Erhebungs- und Rekrutierungsinstrumente evaluiert und verbessert. Ein nicht unwesentlicher Teil der Arbeit dieses Gremiums wird darin bestehen, Möglichkeiten zu finden, wie der Übergang bei der Datenerfassung von der Schwangerschaft über die Geburt bis hin zum Kindesalter unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen erfolgen und optimiert werden kann.

In der Vorbereitungsphase werden Fragebögen entwickelt, die geeignet sind, die Einstellung der Schwangeren in Bezug auf Teilnahme bzw. Nichtteilnahme an der Studie zu untersuchen.

b) Expositionserfassung

Die prospektive Expositionserfassung ist der große Vorteil der geplanten Schwangerenkohortenstudie. Im Rahmen der Pilotstudie sollten daher zwei Möglichkeiten der Expositionserfassung untersucht, evaluiert und gegenübergestellt werden.

1. Die Erfassung der Exposition mittels einer Datenerfassungsmaske.
2. Die digitale Erfassung der Exposition über entsprechende Schnittstellen am Ultraschallgerät.

Die Erfassung der Exposition über eine Schnittstelle am Ultraschallgerät setzt die Kooperationsbereitschaft eines Geräteherstellers voraus. Nur so kann die notwendige Software implementiert werden, welche die entsprechenden Expositionsdaten erfasst. Vorgespräche mit der ASTRAIA GmbH haben gezeigt, dass diese Firma das programmiertechnische Know How zur Verfügung stellen kann (siehe Kapitel 4.5 Kooperationspartner). Die Umsetzung einer solchen Erfassung nimmt nach Angaben der ASTRAIA GmbH ca. drei Monate in Anspruch. Für mindestens zwei Untersuchungsplätze ist die digitale Erfassung des Untersuchungsverlaufes vorgesehen, so dass in der Vorstudie digitale und manuelle Expositionserfassung parallel erfolgen können, wodurch ein direkter Vergleich der beiden Verfahren möglich ist. Die Auswertung dieses Vergleichs berührt dann einen zentralen Punkt hinsichtlich der Machbarkeit der Hauptstudie.

c) Rekrutierung und Datenerfassung

Nach der Vorbereitungsphase beginnt die Rekrutierungsphase der Schwangeren in den gynäkologischen Praxen (ca. 3 Monate). Aufgenommen in die Studie werden alle schwangeren Frauen unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft, die bereit sind an der Studie teilzunehmen. Es ist auch geplant, Frauen, deren Schwangerschaft sich im 9. Monat befindet, bei der Rekrutierung mit einzuschließen, um so eine genügend hohe Anzahl von Geburten während der Dauer der Pilotstudie zu erhalten. Wesentliche Parameter, die nach erfolgreicher Rekrutierung in der gynäkologischen Praxis erfasst werden, sind die Ultraschallexposition (manuell und digital), die Daten im Mutterpass und die Spontanaborte. Das Geburtsergebnis in der U1 und U2, die

Seh- und Hörfähigkeit und die kleinen und großen Fehlbildungen werden in den Entbindungskliniken erfasst. Zum Einsatz kommen die in der Vorbereitungsphase entwickelten und vorgeschlagen Instrumente zur Erfassung der Exposition und der Outcomes.

Wichtige Punkte in dieser Phase sind die Evaluation der Erfassung des Geburtsergebnisses und die Entwicklung eines geeigneten und effektiven Datenmanagements unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Wichtige Fragen sind hierbei, wie die Datenübergabe und die Verknüpfung der Daten aus der Schwangerschaft (Mutterpass und Ultraschallexposition) mit den Untersuchungen des Kindes durch die Geburtsklinik und die Kinderärzte am effektivsten bewerkstelligt werden kann.

Neben der Erfassung der Exposition und der Outcomes werden die schwangeren Frauen während dieser Rekrutierung nach den Gründen für oder gegen eine Teilnahme an der Pilotstudie befragt. Dies kann auf der Basis eines Interviews mit einem entsprechenden Leitfaden oder mit Hilfe eines Fragebogens erfolgen.

d) Erste Evaluation und Optimierung der Instrumente

Nach Abschluss der dreimonatigen Rekrutierung wird der Anteil der Studienteilnehmerinnen und deren Teilnahmebereitschaft in einer Zwischenauswertung ermittelt. Das geschieht durch eine Gegenüberstellung der Gesamtzahl der angesprochenen Schwangeren im Rekrutierungszeitraum und den Schwangeren in der Studie. Zusätzlich wird in einer qualitativen Auswertung der geführten Interviews nach den Gründen für eine Nichteilnahme bzw. für den Austritt aus der Studie gesucht.

Die Ergebnisse werden in einem während der Vorbereitungsphase gebildeten Arbeitskreis, bestehend aus Epidemiologen, Gynäkologen, Kinderärzten und Ultraschallexperten, diskutiert. Auf der Basis der Erhebungen aus der Pilotstudie soll der Studienplan für die Hauptstudie erstellt werden, wobei das Rekrutierungsverfahren und das Datenmanagement im Hinblick auf Effektivität, Quantität, Qualität, Anwendbarkeit und Auswertbarkeit spezifiziert werden. Das erstellte Instrument wird in einer weiteren dreimonatigen Rekrutierungsphase überprüft.

e) Zweite Rekrutierungsphase

Die zweite Rekrutierungsphase unterscheidet sich in der Durchführung von der ersten dadurch, dass die evaluierten Instrumente eingesetzt werden und ihre Praxistauglichkeit getestet wird. Auch für diese Phase ist ein Zeitrahmen von drei Monaten vorgesehen. Am Ende dieser Rekrutierungsphase werden die Ergebnisse evaluiert. Gegebenfalls sind weitere Anpassungen des Designs notwendig.

Das Ergebnis der Vorstudie ist ein Operationshandbuch für die Hauptstudie, in dem alle Details der Datenerfassung und Auswertung festgeschrieben werden.

4.4.5 Auswertung der Pilotstudie

Ergebnisevaluation: In der Ergebnisevaluation geht es vornehmlich darum, die Teilnahmebereitschaft der Schwangeren, der Ärzte und Institutionen zu quantifizieren. Weiterhin ist zu überprüfen, ob für die Exposition mittels der verwendeten Erhebungsinstrumente eine Dosisabschätzung vorgenommen werden kann.

Prozessevaluation: Die Prozesse bei der Datenerhebung sind zu evaluieren. Dazu gehören der Prozess der Datenerfassung wie auch das Datenmanagement und der Prozess des Wechsels von der Schwangerschaftsvorsorge in die Kinderuntersuchung. Ein wichtiger Punkt ist auch der Vergleich der zwei vorgeschlagenen Methoden zur Expositionserfassung und die Beurteilung der Praxistauglichkeit.

Strukturevaluation: Ein weiteres Ziel der Pilotstudie ist es auch, die Kooperation zwischen Institutionen, einzelnen Einrichtungen und zwischen Gruppen zu verbessern, um so eine gute Zusammenarbeit zu erreichen. Dazu wird am Anfang der Ist-Zustand erhoben und mit dem Zustand am Ende des Projektes verglichen. Entsprechende Bewertungskriterien müssen spezifiziert werden.

4.4.6 Zeit- und Arbeitsplan

Die Pilotstudie ist für einen Zeitraum von 12 Monaten konzipiert. Sie lässt sich in folgende Phasen einteilen:

a) Vorbereitung (Dauer 2 Monate)

Die Vorbereitung im ersten Monat dient dazu, die Teilnehmer über die Ziele und Inhalte der Pilotstudie zu informieren und die notwendigen relevanten Institutionen für das Vorhaben zu gewinnen. Gleichzeitig sind die Datenblätter für die Expositions- und Outcome-Erfassung bereitzustellen. Außerdem sollten die

technischen Grundvoraussetzungen für die Datenerfassung geschaffen und das Datenbankmanagement festgelegt werden. Die Rekrutierung der für die Durchführung der Pilotstudie notwendigen Gynäkologen, Entbindungskliniken und Kinderärzte sollte in dieser Phase erfolgen. Außerdem werden die Voraussetzungen des Datenschutzes überprüft und entsprechende Maßnahmen vorbereitet.

b) Erste Phase der Rekrutierung (Dauer 3 Monate)

Die Rekrutierung und die Erfassung der Outcomes und der Exposition erfolgen parallel. Mit der Rekrutierung der Schwangeren wird begonnen, wenn die erste gynäkologische Praxis für die Pilotstudie gewonnen wurde. Die Rekrutierung der Schwangeren erfolgt durch den Gynäkologen selber oder kann alternativ auch vom Praxispersonal durchgeführt werden.

c) Zwischenauswertung (Dauer 2 Monate)

Nach einer Rekrutierungsphase von drei Monaten werden die eingesetzten Methoden und Instrumente evaluiert.

d) Zweite Phase der Rekrutierung (Dauer 3 Monate)

In dieser zweiten Rekrutierungsphase werden die überarbeiteten Instrumente zur Erfassung der Outcomes und der Exposition eingesetzt und deren Praxistauglichkeit für die Hauptstudie anschließend beurteilt.

d) Abschließende Auswertung (2 Monat)

In der abschließenden Auswertung werden die Daten der zweiten Rekrutierungsphase ausgewertet. Es wird ein Operationshandbuch erstellt, das dazu verwendet werden soll, eine prospektive Schwangerenkohorte zur Beantwortung der Fragestellung aufzubauen.

Zeitplan der Pilotstudie

ZEITACHSE (Monate)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>Vorbereitung</i>												
<i>1. Rekrutierungsphase</i>												
<i>Zwischenauswertung</i>												
<i>2. Rekrutierungsphase</i>												
<i>Endauswertung</i>												

4.4.7 Finanzierungsplan und Erläuterung

Für die Koordination und Durchführung der Pilotstudie werden ein/e Studienleiter/in (100%) und ein/e wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in (100%) benötigt. Es werden neben statistischen epidemiologischen auch sozialwissenschaftliche Kenntnisse benötigt, vor allem im Hinblick auf die Durchführung und Evaluation der geplanten Arbeitskreise. Für das Datenbankmanagement ist ein/e Dokumentar/in vorgesehen.

Für den Aufbau und die Durchführung der Arbeitskreise werden Sachmittel benötigt. Dieses betrifft vor allem die Organisation und die Bereitstellung einer Infrastruktur. Für die Treffen der Arbeitskreise werden Reisekosten anfallen. Weitere Reisekosten werden im Zusammenhang mit der Werbung von weiteren Kooperationspartnern auftreten.

Im Rahmen der Pilotstudie wird auch die Praxistauglichkeit der Methoden zum Hör- und Augenscreening getestet. Dazu wird vorgeschlagen, ein BeraPhon und einen Eye-Analyzer anzuschaffen. Ein Schwerpunkt der Pilotstudie ist die Expositionserfassung. In Zusammenarbeit mit der Firma Astraia GmbH soll die notwendige Software entwickelt und eingesetzt werden. Obwohl die Astraia GmbH hier ein Entgegenkommen signalisiert hat, werden diese Arbeiten nicht ganz kostenfrei erfolgen. Es fallen wahrscheinlich Lizenzgebühren an.

Finanzierungsplan Pilotstudie

AUSGABENART	1 Jahr
1. Personalausgaben	
Statistiker/in Epidemiologe/in	
1,0 x 1,0 BAT Ib/IIa	63.954,-
Wiss. Mitarbeiter/in	
1,0 x 1,0 BAT IIa	55.768,-
Dokumentar/in	
1.0 x 0,5 BAT IVb	19.200,-
ZWISCHENSUMME	138.922,-
2. Reisekosten	
Inland (Arbeitskreis, Kooperationen)	7.600,-
3. Beschaffungskosten	
a) Lizenzen	
Software	1.200,-
Astraia Datenbank	1.300,-
b) Geräte	
1 x BeraPhon	14.300,-
1 x Eye-Analyser	14.300,-
2 x Komplette Computersysteme	5.200,-
4. Schulungen/Meetings	
Durchführung Arbeitskreis	5.200,-
5. Betriebskosten	
Verbrauchsmaterial	1.300,-
Telefon- Porto- und Druckkosten	5.200,-
SUMME	194.622,-

4.5 Kooperationspartner

Im Verlauf der Machbarkeitsstudie sind eine Reihe von Kontakten geknüpft worden. Das Projekt ist bei vielen auf eine positive Resonanz gestoßen, allerdings gab es auch einige Stimmen, die einer epidemiologischen Studie zu dieser Thematik skeptisch

gegenüberstanden. Dennoch wurde von vielen eine Kooperation im Falle einer Verwirklichung der Studienkonzepte in Aussicht gestellt. Im einzelnen sind das:

Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst von Nordrhein Westfalen (LÖGD)

Das LÖGD ist eine Einrichtung des Ministeriums für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit des Landes NRW. Kooperationsmöglichkeiten ergeben sich aus dem Vorhaben des LÖGDs, in Münster eine Kinderkohorte aufzubauen. Diese könnte zu einer Schwangerenkohorte ausgebaut werden. Darüber hinaus könnte das vom LÖGD neu eingerichtete Zentrum für computergestützte telefonische Umfragen (CATI-Center) für die geplanten telefonischen Umfragen genutzt werden. (Kontaktperson: Dr. Brandt)

ASTRAIA Software GmbH (München)

Die ASTRAIA Software GmbH entwickelt und vertreibt Softwaresysteme zur Dokumentation und zur Datenerfassung in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Die ASTRAIA GmbH hat Interesse an einer Zusammenarbeit bei der Erstellung von computergestützten Datenerhebungsmasken, Erarbeitung von Konzepten zum Datenmanagement und an der Entwicklung von entsprechender Software zur gerätegestützten Expositionserfassung.

Das von der ASTRAIA GmbH vertriebene modular aufgebaute Programm basiert auf der plattformübergreifenden Programmiersprache JAVA. Durch den modularen Aufbau und durch einen speziellen Editor kann diese Software oder die entsprechenden Module ohne großen Aufwand an die speziellen Fragestellungen der Studie angepasst werden. Da das Programm zu 100% auf JAVA basiert, ist es auf allen Computersystemen einsetzbar. Im Rahmen einer Studie würde die ASTRAIA GmbH die entsprechenden Module anpassen und zusätzlich noch eine automatische Erfassung von Ultraschall-expositionsparametern und des Untersuchungsablaufs implementieren.

Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB in Braunschweig)

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (Dr. Beißner) hat Hilfe bei physikalischen und technischen Fragen angeboten und Unterstützung bei Fragen zur Expositionserfassung in Aussicht gestellt. Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt verfügt über das notwendige Know How und die gerätetechnischen

Voraussetzungen, um eine Leistungsbestimmung von Ultraschallköpfen vorzunehmen.

Auch der thermoakustische Sensor zur einfachen Bestimmung der Schalleistung wird hier entwickelt. Ziel ist es, diesen thermoakustischen Sensor in der prospektiven Schwangerenkohorte einzusetzen

(Kontaktpersonen: Dr. Beißner, Dr. Koch und Dr. Wilkens)

Technologie in Medizin und Gesundheitswesen eV. (TIMUG)

Die TIMUG eV. hat Hilfe bei physikalischen technischen Fragen und Unterstützung bei Fragen zur Qualitätssicherung von Ultraschallgeräten angeboten. Ebenso wie die Physikalisch-Technische Bundesanstalt in Braunschweig verfügt die TIMUG eV. über das Know How der Leistungsbestimmung von Ultraschallköpfen. Darüber hinaus beschäftigt sich die TIMUG eV. eingehend mit der Qualitätssicherung, sowohl im Bereich der Anwendung von Ultraschall als auch auf der Basis der Gerätetechnik (Kontaktperson: Prof. Dr. H.G. Trier).

Der Eye-Analyzer ist eine Entwicklung der TIMUG GmbH (TIMUG Technology and Health GmbH). Dieses innovative Konzept der Augenvermessung könnte neue Erkenntnisse liefern im Bereich der Augenentwicklung. Das Besondere ist, dass die gewonnenen Daten sofort gespeichert werden können und somit für eine zukünftige Auswertung zur Verfügung stehen. Es gibt entsprechende Angebote, bei der Entwicklung eines Konzeptes zum Einsatz des Eye-Analyzers in einer prospektiven Kohortenstudie mitzuarbeiten und das entsprechende Know How im Rahmen einer Schulung zur Verfügung zu stellen

(Kontaktperson: Dipl.-Phys. Dr. med. Klaus Mengedoht).

Universitäts-Augenklinik Tübingen Abt. II

PD Dr. J.C. Barry hat Unterstützung beim Einsatz des StraboScreeners und beim Aufbau der Schwangerenkohorte zugesagt. Der StraboScreenener wurde von PD Dr. Barry in der Tübinger Kindergartenstudie zur Früherkennung von Sehstörungen bereits erfolgreich eingesetzt und die Kosteneffektivität wurde beurteilt (König et al. 2000). Darüber hinaus verfügt er über entsprechende Kontakte zu augenärztlichen Fachverbänden mit Interesse an einer Kohortenstudie zur Entwicklung des Auges.

(Kontaktperson: Dr. Barry)

Hamburger Hörscreening

In Hamburg wird seit 1999 flächendeckend ein otoakustisches Hörscreening durchgeführt. Eine fachliche Unterstützung der Schwangerenkohorte wurde in Aussicht gestellt beim Einsatz der otoakustischen Emission und des BeraPhons.

(Kontaktperson: Dr. Bretschneider)

Hessische Perinatalerhebung

Seit 1981 werden im Bundesland Hessen Daten über Schwangerschafts- und Geburtsverläufe in einem landesweiten Register, der hessischen Perinatalerhebung (HEPE), erfasst. Die HEPE soll als Instrument der Qualitätssicherung dienen und zu einer Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität beitragen. Mit der Erfassung der Dopplerexposition wurde 2001 begonnen. Seit 1992 gibt es eine Kooperation der Heidelberger Arbeitsgruppe (A. Jahn) mit der HEPE in den Bereichen Datenqualität, Ultraschall-Screening und intrauterine Mangelentwicklung.

Baden-Württembergische Perinatalerhebung

Auch hier besteht bereits eine Zusammenarbeit mit der Heidelberger Arbeitsgruppe (A. Jahn). Die Baden-Württembergische Perinatalerhebung würde im Falle einer Studie die gewünschten Daten zur Verfügung stellen.

Interdisziplinärer Arbeitskreis Perinatale Epidemiologie und Wirksamkeitsforschung der Universität Heidelberg

Der Arbeitskreis besteht seit 1997 und setzt sich zusammen aus Kollegen aus der Neonatologie, Pränataldiagnostik, Pädopathologie und der Epidemiologie. Mitglieder der Arbeitsgruppe nahmen am Expertentreffen der Machbarkeitsstudie im Frühjahr 2001 teil und diskutierten im Verlauf die Vorschläge zu den verschiedenen Studiendesigns.

Landesgesundheitsamt Brandenburg

Das Landesgesundheitsamt (LGA) ist eine Einrichtung des Landesamtes für Soziales und Versorgung des Landes Brandenburg. Eine Kooperation ergab sich aus einer Untersuchung über die „Soziale Lage und Gesundheit von Einschülern in Brandenburg“, die 1999 von Mitarbeitern des LGA durchgeführt wurde. Hierbei stellen sowohl die Untersuchungsergebnisse über die Häufigkeit von Störungen im Bereich der neurologischen Entwicklung bei Schulkindern als auch die Erfassungsinstrumente eine wichtige Grundlage für die geplante

Schwangerenkohorte und die Nachbefragung im Rahmen der retrospektiven Kohortenstudie dar.

Frauenklinik der Dr. Horst-Schmidt Kliniken, Klinikum der Landeshauptstadt Wiesbaden

Zwischen der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie und der Arbeitsgruppe von Albrecht Jahn bestehen seit 1989 Kontakte und eine Kooperation im Bereich Datenqualität der Perinataldaten, die in mehreren Publikationen resultierte (Jahn und Berle 1996b; Jahn et al. 1999).

Privatdozent Dr. E. Weiss, Leitender Arzt der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Böblingen

Es bestehen langjährige Kontakte zwischen der Heidelberger Arbeitsgruppe (A. Jahn) und PD Dr. Weiss. Die Daten der Kohorte von präpartal gedopplerten Kindern wurden von E. Weiss als Teil seiner Habilitationsarbeit (Weiss 1993) erhoben und uns für den Aufbau einer retrospektiven Kohorte zur Verfügung gestellt.

Gerätehersteller

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurden verschiedene Gerätehersteller angesprochen. Es ging in den Gesprächen in erster Linie um die Offenlegung einzelner Leistungsparameter der Ultraschallgeräte. Von den angesprochenen Ultraschallgeräteherstellern hat nur die Firma Siemens eine Bereitschaft zu einer möglichen Zusammenarbeit erkennen lassen. Die anderen angesprochenen Hersteller auf der MEDICA in Düsseldorf 2000 und auf dem Dreiländertreffen der Ultraschallgesellschaften in Nürnberg 2001 zeigten weniger Interesse an einer Zusammenarbeit. Allerdings sollten alle Hersteller noch einmal kontaktiert werden, wenn eine Kohortenstudie durchgeführt wird.

5 Abschließende Beurteilung der Machbarkeit von Studien zur möglichen schädigenden Wirkung von Ultraschall während der Schwangerschaft.

Die hier entwickelten und vorgestellten Studiendesigns, einschließlich der Pilotstudie zur Qualitätssicherung, basieren auf den heute zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen unter Berücksichtigung der technischen Möglichkeiten bei der Erfassung der Exposition und der Outcomes (siehe TEIL II: Review und TEIL III: Protokoll). Grundlage bei der Konzeption der Studiendesigns bilden die Leitlinien zur guten epidemiologischen Praxis (GEP) der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE).

Bei der Beurteilung, welche Ressourcen für eine Studie mobilisiert werden sollten, stellt sich zunächst die Frage, ob ein Erklärungsdefizit besteht und ob die Schließung dieser Wissenslücke als notwendig erachtet wird. Dazu zunächst einige Zahlen und hypothetische Beispiele:

In der Bundesrepublik Deutschland wurden 1999 insgesamt 664018 Kinder geboren (Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 2001). Nach Schätzungen auf der Basis der Perinatalerhebung 1999 von Bayern wurden ca. 98% der Neugeborenen während der Schwangerschaft mit Ultraschall untersucht und an ca. 60000 Kindern wurde eine Blutflussmessung mittels Dopplersonographie vorgenommen.

Geht man von einem hypothetischen, nur geringfügig erhöhten Risiko von 1,2 für Sprachentwicklungsstörungen (Prävalenz: 10%) durch Dopplersonographie aus, so bedeutet dies, dass pro Jahr ca. 1180 Kinder aufgrund der Doppleruntersuchung Sprachentwicklungsstörungen aufweisen, wobei berücksichtigt werden sollte, dass die Tendenz, Dopplersonographie in der Schwangerschaftsvorsorge einzusetzen, steigt.

Setzt man ein ebenfalls hypothetisches, nur geringfügig erhöhtes Risiko von 1,2 für den spontanen Abort (Prävalenzschätzung: Zygmunt et al. 2000) durch in der frühen Schwangerschaft (bis 12. Woche) vaginal durchgeführte Ultraschalluntersuchungen (50% aller Schwangerschaften) voraus, dann sind, selbst wenn man berücksichtigt, dass nach Schätzungen ca. 50% aller Spontanaborte durch Chromosomenschäden

bedingt sind, ca. 3350 der Spontanaborte pro Jahr allein durch die frühen Ultraschalluntersuchungen verursacht. Diese Schätzung ist konservativ. Die Prävalenzschätzung des Spontanabortes beruht auf Zahlen zu diagnostizierten Schwangerschaften, was in der Regel durch die/den Frauenärztin/-arzt und durch Ultraschalluntersuchung erfolgt. Daher kann die Zahl der ultraschallbedingten Spontanaborte auch doppelt so hoch ausfallen. Zusätzlich besteht auch hier die Tendenz, dass die erste Ultraschalluntersuchung immer früher in der Schwangerschaft stattfindet.

Für die Durchführung einer epidemiologischen Studie sprechen folgende Argumente:

1. Ultraschall hat nachweislich einen biologischen Effekt.
2. Die Leistung der diagnostischen Ultraschallgeräte hat sich seit 1993 mit der Einführung der FDA-Regelung verachtfacht.
3. Die Anzahl der Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft nimmt stetig zu.
4. Eine unabhängige Qualitätssicherung und eine Sicherheitskontrolle der Ultraschallgeräte findet bisher nicht statt.
5. Der Zeitpunkt der ersten Ultraschalluntersuchung wird in der Schwangerschaft immer weiter nach vorn verlegt.
6. Die letzten epidemiologischen Studien zu möglichen Effekten von Ultraschall basieren auf Expositionen vor der Einführung des On Display Standards in 1993.
7. In Deutschland werden 99% der geborenen Kinder mindestens einmal während der Schwangerschaft mit Ultraschall untersucht.

Auch wenn bisher noch keine biologischen Effekte auf die Nachkommen beim Menschen einwandfrei nachgewiesen wurden, sind diese nach den bisherigen Erkenntnissen nicht auszuschließen. Da sich Experimente am Menschen in diesem Bereich aus ethischen Gründen verbieten, wird eine epidemiologische Studie benötigt, um Nebenwirkungen zu untersuchen.

Die statistisch-epidemiologische Aussagekraft einer Studie ist umso größer,

- ▶ je größer die Studienpopulation ist,
- ▶ je genauer die Zielgröße erfasst wird,
- ▶ je umfassender und genauer die Einflussgrößen bestimmt werden,
- ▶ je vollständiger relevante Confounder und Kofaktoren berücksichtigt werden.

Dem gegenüber stehen zum einen ökonomische Grenzen einer Studie, zum anderen aber auch Limitationen durch fehlende Erkenntnisse über Wirkmechanismen und mögliche Confounder, inadäquate Mess- und Diagnosemethoden und nicht zuletzt ethisch motivierte Einschränkungen. Hinsichtlich dieser begrenzenden Faktoren sind aus wissenschaftlicher Sicht im Zusammenhang mit den hier erstellten Studiendesigns folgende ursächlichen Kernprobleme zu nennen:

- Es gibt keine spezifizierten Modelle, die beschreiben, wie sich während der embryonalen/fetalen Entwicklung durch Ultraschall induzierte Bioeffekte als gesundheitliche Beeinträchtigung bei den Nachkommen manifestieren könnten.
- Es gibt keine unabhängige Qualitätskontrolle von Ultraschalldiagnosegeräten.
- Im bestehenden Sicherheitskonzept zu Ultraschalldiagnosegeräten sind die technischen Neuerungen der letzten ca. 10 Jahre praktisch nicht berücksichtigt.
- Es gibt keinerlei Dosis-spezifische Dokumentation individueller Ultraschalluntersuchungen.

Bei der Zusammenstellung der Studiendesigns wurde auf die praktische Durchführbarkeit der Konzepte Wert gelegt. Sie sind ein Kompromiss zwischen der für die Analyse der erwarteten Risiken notwendigen Studiengröße und Genauigkeit der Datenerhebungen und dem heute technisch und praktisch Machbaren. Dennoch wurde versucht, auch neuere, noch nicht etablierte Methoden mit einzubeziehen, die den Forderungen nach Genauigkeit, Details und zeitnahen Ergebnissen Rechnung tragen. Die Designs stellen also bereits optimierte Vorschläge dar.

Jedes der vorgestellten Studiendesigns stellt ein eigenständiges Projekt dar. Dennoch sind alle in ein gemeinsames Konzept eingebunden und ergänzen sich in ihren Fragestellungen und Möglichkeiten. Die einzelnen Designs sind daher nicht als Alternativen zu betrachten. Die unterschiedlichen Fragestellungen und Vorteile der einzelnen Designs lassen sich nicht in eine einzige Studie integrieren. Die retrospektive Kohortenstudie bietet die heute nicht mehr realisierbare Möglichkeit, ein nicht vorselektiertes Kollektiv Exponierter (Dopplersonographie) zu untersuchen. Die Querschnittsstudie ermöglicht aufgrund des Studienpopulationsumfangs auch Hinweise auf kleinere, aber dennoch gesundheitswissenschaftlich relevante Risiken zu erhalten bzw. zu überprüfen. Die Studie zur prospektiven Schwangerenkohorte bezieht die aktuelle Praxisroutine bei Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft und den aktuellen Stand der Technik mit ein und kann als einzige

Studie die Dosis-Wirkungsbeziehung untersuchen, da hier die Exposition genau und detailliert genug erfasst wird.

Die hier vorgestellten Studiendesigns einer retrospektiven Schwangerenkohortenstudie, einer Querschnittsstudie und einer prospektiven Schwangerenkohortenstudie sind prinzipiell durchführbar und genügen den statistischen Anforderungen wie auch den Leitlinien zur guten epidemiologischen Praxis. Diese drei Studienkonzepte werden nun in den folgenden Abschnitten beurteilt.

5.1 Retrospektive Kohortenstudie

5.1.1 Vorteile des Studiendesigns

In der retrospektiven Kohortenstudie soll der Einfluss der Dopplersonographie auf das Geburtsergebnis und die geistige Entwicklung der Kinder untersucht werden. Die Kohorte baut auf einem Datensatz aus den Jahren 1989 bis 1992 von dopplerexponierten Kindern auf.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde die Dopplersonographie noch nicht routinemäßig in der Schwangerenvorsorge angewandt und die Ergebnisse führten zu keinen therapeutischen Konsequenzen. Somit kann für eine Studie ein Interventionsbias weitgehend ausgeschlossen werden. Dieser Datensatz zur präpartalen Dopplerexposition bietet die einzigartige Gelegenheit, eine Kohorte zu bilden, bei der sich die Nichtexponierten tatsächlich nur durch das Fehlen der Exposition von den Exponierten unterscheiden.

Die Kontrollgruppe kann aus nicht dopplerexponierten Kindern der gleichen Jahrgänge ausgewählt werden, die ebenfalls in den Dr. Horst-Schmidt Kliniken entbunden wurden, so dass auch hinsichtlich des Vorgehens in der Geburtshilfe keine Unterschiede bestehen.

Die Auswertung der unmittelbaren Geburtsergebnisse beruht auf dem damals in den Dr. Horst-Schmidt Kliniken verwendeten Kreissaaldokumentationssystem und ist für alle im Rahmen der Studie untersuchten Kinder einheitlich. Ein Teil dieser Daten wird zur Zeit (2002) für eine telefonische Nachuntersuchung mit einer anderen Fragestellung verwendet, so dass hier schon entsprechende Erfahrungswerte vorliegen.

Die Abschätzung der Doppler-Ultraschallexposition der exponierten Kinder ist unproblematisch, da sie unter standardisierten Bedingungen mit nur einem

Ultraschallgerät von einem Untersucher erfolgte und genau dokumentiert ist. Für das verwendete Ultraschallgerät (Ultramark 4, ATL) liegen zudem experimentelle Studien zur Dosisabschätzung vor (Siddiqi et al. 1991; Siddiqi et al. 1995). Im Vergleich zu bereits durchgeführten epidemiologischen Studien (z.B. Salvesen et al. 1993, Kieler et al. 2001), bei denen Daten zur genauen Exposition fehlen, ist dies ein großer Vorteil.

5.1.2 Nachteile des Studiendesigns

Trotz der genauen Erfassung der Ultraschall-Exposition lagen die damals verwendeten Intensitäten unter den heute üblichen. Es sind somit nur näherungsweise Aussagen über das Risiko einer präpartalen Dopplereexposition unter den heutigen Bedingungen möglich.

Die Identifikation der Eltern der heute 9 - 12 jährigen Kinder für ein Telefoninterview wird bei einem Teil sehr aufwändig und bei einem kleinen Teil vergeblich sein. Nach Erfahrungen aus der Studie über die „Langzeitentwicklung mangelentwickelter Kinder“ werden aber etwa 95% der Eltern auffindbar sein. Von diesen werden ungefähr 80 bis 85% bereit sein, an der Studie teilzunehmen, so dass mit 80% der Zielpopulation gerechnet werden kann.

Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Erfassung diskreter neurologischer Auffälligkeiten bei Schulkindern. Bislang existiert kein geeigneter Fragebogen, der für die von uns vorgeschlagenen Variablen und in dem für diese Untersuchung relevanten Alter getestet und validiert wurde. Es existiert jedoch ein Fragebogen für die Nachuntersuchung von mangelentwickelten Kindern, der im Rahmen eines anderen Projekts mit derselben Kohorte verwendet wurde. Dieser Fragebogen (siehe Anhang I) wird zur Zeit evaluiert und könnte nach einer entsprechenden Anpassung in der retrospektiven Kohortenstudie eingesetzt werden.

Der zur Verfügung stehende Datensatz ist nicht in allen Einzelheiten repräsentativ für die Geburten in den Jahren von 1989 – 1992. Die damals mit der Dopplersonographie untersuchten Kinder gehören zum Teil einer “Risikogruppe” an, wobei sich die “Risiken” auf verschiedene Bereiche beziehen. So gibt es Kinder, die mit Dopplersonographie untersucht wurden, weil in einer vorausgegangenen Schwangerschaft eine Frühgeburt oder ein intrauteriner Fruchttod aufgetreten war, und Kinder, deren Entwicklung im Mutterleib beeinträchtigt war. Dieser

Selektionsbias muss beim weiteren Vorgehen und der Interpretation der Ergebnisse mit berücksichtigt werden.

5.1.3 Zusammenfassende Beurteilung

Die Möglichkeit der Auswertung von unmittelbaren Geburtsergebnissen und der Langzeitentwicklung von circa 2000 dopplerexponierten Kindern und ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die sich im Idealfall nur durch die fehlende Dopplereexposition unterscheidet, ist in der heutigen Zeit einmalig, da sich heute aus ethischen Gründen keine klinische Studienkohorte zusammenstellen lässt. Auch wenn aufgrund der nicht mehr zeitgemäßen niedrigen Dopplereexposition der aktuelle Bezug fehlt, können statistisch gesicherte Aussagen und Tendenzen zu dieser niedrigen Exposition hilfreich bei der Beurteilung von Ergebnissen sein, die bei höheren Ultraschall-expositionsintensitäten gefunden werden.

Durch die Bildung einer Kontrollgruppe aus den Geburten in der gleichen Klinik sind Umgebungsfaktoren wie der sozioökonomische Status der Familie, der Erziehungsstil der Eltern, die individuelle Förderung, Unfälle und /oder Krankheiten im Kindesalter, die Einfluss auf die Entwicklung der Kinder haben, vernachlässigbar. Aufgrund der Größe der Studienpopulation kann davon ausgegangen werden, dass in beiden Gruppen diese Merkmale in vergleichbarer Häufigkeit auftreten. Trotzdem sollten auch diese Faktoren zur Kontrolle mit erhoben werden.

5.2 Vergleichende Auswertung der Perinatalerhebungen

5.2.1 Vorteile des Studiendesigns

Bei diesem Studiendesign erfolgt eine Auswertung von Daten, die jährlich im Rahmen der Perinataldatenerhebungen der einzelnen Bundesländer (hier exemplarisch Baden-Württemberg, Hessen und Brandenburg) erhoben werden. Eine studienbezogene Datenerfassung entfällt daher. Hierbei handelt es sich um einen Datensatz von einer Größe, der statistisch repräsentative Aussagen ermöglicht.

5.2.2 Nachteile des Studiendesigns

Die Daten wurden im Kontext der Qualitätssicherung in der Perinatalmedizin erhoben und nicht unter der Fragestellung einer möglichen Schädigung durch präpartale Ultraschall-exposition. Dies hat zur Folge, dass einige der interessierenden Variablen auf der Expositions- und Geburtsergebnisseite nicht erhoben werden.

Zudem bestehen Unterschiede in der Erhebungspraxis in den einzelnen Bundesländern. Die Aussagekraft der Daten ist durch die Art und den Zeitpunkt der Erhebung begrenzt auf die unmittelbaren Geburtsergebnisse. Eine Nachverfolgung der exponierten Kinder zur Untersuchung möglicher Spätfolgen der Ultraschallexposition wäre nur in Zusammenarbeit mit den Entbindungskliniken möglich, da hier die Daten in einer nichtanonymisierten Form vorliegen.

5.2.3 Zusammenfassende Beurteilung

Die Analyse der Daten von mehreren Perinatalerhebungen ist nach der Erstellung eines Auswertungsplanes wenig zeit- und personalaufwändig. Sie kann erste Trends bei Einflüssen auf die unmittelbaren Geburtsergebnisse zeigen, die dann in andere Studienkonzepte eingehen können. Der Aufbau eines kontinuierlichen Monitorings der präpartalen Ultraschallexposition im Rahmen der Perinataldatenerhebungen könnte zur Risikoabschätzung und zur Sicherung der Qualität in der Ultraschalldiagnostik verwendet werden.

5.3 Prospektive Schwangerenkohorte

5.3.1 Die Vorteile

Das Studiendesign einer prospektiven Schwangerenkohorte bietet die Möglichkeit, die Ultraschallexposition und die Outcomes genau zu beschreiben und zu erfassen. Mit diesem Studienkonzept würde erstmals die Zuordnung bestimmter Ultraschallexpositionen-Level zu definierten Outcome-Gruppen ermöglicht. Die Erfassung der Exposition ist im Vergleich zu bisher durchgeführten Studien sehr genau und erfolgt zeitnah, was zur Minimierung des Recall-Bias bei der Expositionserfassung führt. Die Erfassung der Outcomes erfolgt zu dem frühest möglichen Zeitpunkt, dadurch wird der Einfluss von Selektionsbiases, Erfassungsfehlern und Confoundern minimiert.

Die Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie können einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung eines möglichen Gefährdungspotentials des diagnostischen Ultraschalls liefern. Die in dieser Studie betrachteten Expositionen spiegeln die heute in der Schwangerschaftsdiagnostik üblichen Ultraschallexposition wider und repräsentieren die vom heutigen Stand der Technik ausgehende Belastung. Dieser aktuelle Bezug hilft Unsicherheiten zu Sicherheitsaspekten auszuräumen, die im Zusammenhang mit der Einführung neuer Techniken und Untersuchungsmethoden

während der letzten 10 Jahren stehen, die bisher noch in keiner epidemiologischen Studie untersucht wurden. Die genaue Expositionserfassung ermöglicht eine Quantifizierung der Ultraschallexposition, die Voraussetzung für die Analyse einer Dosis-Wirkungsbeziehung ist. Dies ist notwendig, weil es in der prospektiven Kohortenstudie keine ausreichende Zahl von „nicht-exponierten“ geben wird, so dass man die Möglichkeit hat, zwischen „wenig exponiert“ und „stark exponiert“ zu unterscheiden.

Darüber hinaus bietet das Konzept einer prospektiven Schwangerenkohorte die Möglichkeit, auch andere wissenschaftliche Fragestellungen zu bearbeiten.

Ein großer Vorteil von Schwangerenkohorten ist, im Vergleich zu anderen Kohortenstudien, dass der Zeitraum zwischen der Rekrutierung und der Nachuntersuchung relativ kurz ist. Eine solche Kohortenstudie zum Thema Ultraschall und dessen Folgen ist innerhalb von vier bis fünf Jahren mit einem Ergebnis abzuschließen.

5.3.2 Nachteile des Studiendesigns

Die für prospektive Kohortenstudien typische lange Dauer von mehreren Jahren führt zu einem immensen Bedarf an personellen und materiellen Ressourcen. Dies gilt auch für die Schwangerenkohorte, die aber dennoch mit einem geplanten Zeitrahmen von fünf Jahren im Vergleich zu anderen prospektiven Kohortenstudien, z.B. zu Krebserkrankungen, sehr niedrig ist. Ein Großteil der Ressourcen muss für die Aufrechterhaltung der notwendigen Compliance und für die Gewährleistung des kooperativen Handelns aufgewendet werden. Dies ist dadurch bedingt, dass viele verschiedene Institutionen, Facharztgruppen und Einzelpersonen in diese Studie involviert sind.

5.3.3 Abschließende Bewertung

Eine prospektive Schwangerenkohorte zur Beantwortung der Fragestellung macht nur dann Sinn, wenn die Ultraschallexposition genau genug erfasst werden kann und die Teilnahmebereitschaft groß ist. Diese für die Machbarkeit ausschlaggebenden Faktoren müssen im Vorfeld der Kohortenstudie in einer Pilotstudie evaluiert werden. Zeigt die Pilotstudie, dass die Teilnahmebereitschaft hoch genug ist und die Exposition genau genug erfasst werden kann, ist eine prospektive aussagekräftige Schwangerenkohorte machbar.

Unter praktischen Gesichtspunkten wird die Machbarkeit erhöht, wenn der Rekrutierungszeitraum und die Erfassung der Outcomes auf der Basis einer überschaubaren Population und mindestens über zwei Jahre erfolgt. Ein weiterer Faktor ist die Einbeziehung anderer Fragestellungen und Fachgruppen. Beides trägt dazu bei, dass sich die Bereitschaft zur Mitarbeit erhöht und die Studie dadurch an Bedeutung gewinnt. Aus ökonomischer Sicht verbessert sich so auch das Verhältnis zwischen den Kosten und den Ergebnissen. Weiterhin ist zu prüfen, ob die Fragestellung nicht nur die schädigende Wirkung des Ultraschalls, sondern auch den Benefit und die Qualitätssicherung mit einbeziehen sollte. Dies würde zu einer weiten Akzeptanz der Studien in den relevanten Fachkreisen führen, was wiederum die Machbarkeit weiter erhöhen würde.

5.3.4 Die Machbarkeit der prospektiven Schwangerenkohorte

Aufgrund der besonderen Bedeutung der prospektiven Schwangerenkohorte bei der Beantwortung der Fragestellung wird an dieser Stelle nochmals näher auf die Probleme eingegangen. Bei der Beurteilung der Machbarkeit der prospektiven Schwangerenkohorte wurden sowohl epidemiologische Kriterien betrachtet als auch die Kosten der Studie evaluiert und es wurde untersucht, ob die Studie einen gesundheitswissenschaftlich relevanten Beitrag leisten kann.

5.3.4.1 Epidemiologische Machbarkeit

Die prospektive Schwangerenkohorte wurde so konzipiert, dass sie den Mindestanforderungen genügt, um im Bezug auf den Einfluss von Ultraschall auf die kindliche Entwicklung epidemiologisch relevante Aussagen treffen zu können. Berücksichtigt man die zur Zeit praktizierte Dopplersonographie und die Prävalenz von relevanten Outcomes, sollte dabei eine Studienpopulation von 7000 Schwangeren erreicht werden. Dies kann nur durch eine sehr gute Kooperation mit den beteiligten Fachärzten und Entbindungskliniken erreicht werden. Deshalb ist es notwendig, in einer Vor- oder Pilotstudie die Teilnahmebereitschaft zu evaluieren.

Ein häufiges Argument, das gegen die Machbarkeit einer epidemiologischen Studie zur Gefährdung durch Ultraschall gebraucht wird, ist die ubiquitäre Anwendung von Ultraschall in der Schwangerschaftsdiagnostik in der heutigen Zeit. Dies hat zur Folge, dass eine Trennung zwischen exponierten und nicht-exponierten Gruppen nur sehr schwer möglich ist. Ein anderes Problem ist, dass nur bei diagnostizierten Risikoschwangerschaften der Fötus gedoppelt wird. Liegt keine

Risikoschwangerschaft vor, kommt der Doppler nicht zum Einsatz. Eine Gruppe mit ähnlichem Risikoprofil als Kontrollgruppe ohne eine Dopplerexposition wird es daher wohl kaum geben.

Deshalb ist es wichtig, genaue Angaben zur Anzahl und zum Zeitpunkt der Ultraschallexpositionen zu erfassen, um zwischen niedrig und hoch exponierten Personen zu diskriminieren. Da es zur Zeit keine praktikablen Methoden bzw. evaluierten Instrumente gibt, um eine Ultraschalldosis während der Ultraschalluntersuchung zu bestimmen, müssen diese im Vorfeld entwickelt werden. Auf dem Expertentreffen in Heidelberg war die einhellige Meinung (siehe TEIL III: Protokoll), dass eine gerätebasierte Erfassung der Exposition nicht möglich ist. Weitere Gespräche (Ende 2001) mit Softwareherstellern zeigten aber, dass zumindest der Untersuchungsverlauf und einige Ultraschallparameter wie der MI und TI digital durch ein zusätzlich implementiertes Softwaremodul über das Gerät erfasst werden können (siehe Kapitel 4.5 Kooperationen). Die Voraussetzung für diese digitale Erfassung von Expositionsparametern ist allerdings die Kooperationsbereitschaft der Gerätehersteller. Sie müssen geräteinterne Größen preisgeben, damit die entsprechende Software programmiert werden kann. Ohne die Mitarbeit der Ultraschallgerätehersteller ist eine gerätebasierte Expositionserfassung nicht zu verwirklichen.

5.3.4.2 Kosten und gesundheitswissenschaftliche Relevanz

Im Vergleich zu anderen prospektiven Kohorten ist eine prospektive Schwangerenkohorte aufgrund des geringen zeitlichen Abstandes zwischen der Exposition und der Outcome-Erfassung kostengünstig. Trotzdem stellt sich die Frage, ob die Suche nach möglichen Schäden durch Ultraschall diese Ausgaben rechtfertigt. Wie bereits mehrfach erwähnt, besteht durchaus ein gesundheitswissenschaftliches Interesse, mehr Informationen bezüglich der Ultraschalluntersuchungen zu erhalten. In Fachkreisen steht aber nicht die Frage nach den Gesundheitsrisiken im Vordergrund, sondern die Frage nach dem Verhältnis von Gesundheitsrisiken zum Benefit. Es würde also wesentlich mehr gesundheitswissenschaftliche Relevanz und Akzeptanz bei den beteiligten Akteuren erreicht werden, wenn die Fragestellung der Studien neben den möglichen schädigenden Effekten auch den Benefit von Ultraschalluntersuchungen mit einbezieht.

Legt man den Leitfaden der „Guten Epidemiologischen Praxis“ zugrunde, so sollte ein Studienkonzept sich auf eine Fragestellung beschränken. Aus praktischer Sicht, vor allem wenn man die Kosten berücksichtigt, ist es allerdings von Vorteil, wenn im Rahmen der Studie auch andere Fragestellungen mit epidemiologischer und gesundheitswissenschaftlicher Relevanz bearbeitet werden können. Ziel ist es dabei, die Schwangerenkohorte so zu konzipieren, dass sie für spätere nachfolgende Untersuchungen mit anderer Fragestellung genutzt werden kann.

Zum Beispiel ist nicht zu erwarten, dass das Hörscreening und der Einsatz des Eye-Analyzers, aufgrund der geringen Prävalenz von angeborener Hör- und Sehschwäche, zu signifikanten Aussagen im Sinne der Fragestellung führen. Auf den ersten Blick verursacht die Anwendung dieser Screeningmethoden also nur ein Mehr an Kosten. Der Einsatz des BeraPhons und des Eye-Analyzers ermöglichen es aber, über die Anzeigen von tendenziellen Risiken hinaus Aussagen zu treffen, die für andere wissenschaftliche Fragestellung interessant sind, z.B. bei entwicklungsphysiologischen Fragestellungen im Bereich des Gehörs und der Augen. Dadurch erhöht sich der praktische Wert der prospektiven Schwangerenkohorte auch für andere wissenschaftliche Fragestellungen. Die in Tabelle 1 (Kapitel 3.3) angegebenen Prävalenzen für Sehstörungen von ca. 1% und für Hörstörungen von ca. 0,1% beziehen sich auf Neugeborene. In Rahmen der Schuleingangsuntersuchung (5. - 7. Lebensjahr) werden bei ca. 10% der untersuchten Kinder eine herabgesetzte Sehleistung und bei ca. 5% der Kinder eine Hörstörung diagnostiziert (Sozialbericht Bayern 1996). Es zeigt sich also, dass ein großer Teil der Störungen sich erst im Kindesalter manifestiert bzw. sichtbar wird. Dabei ist die Frage offen, wie das Verhältnis zwischen den angeborenen und den im Laufe der Entwicklung erworbenen Störungen ist.

Weiterhin besteht durch die Einbeziehung weiterer Fragestellungen die reelle Möglichkeit, dass auch andere Gruppen oder Institutionen sich aktiv an der Studie beteiligen und dadurch die Kosten gesenkt werden (siehe Kapitel 4.5 Kooperationen).

Fazit

Eine prospektive Schwangerenkohorte zur Beantwortung der Fragestellung nach der negativen Wirkung von diagnostischem Ultraschall während der Schwangerschaft ist machbar, allerdings sind damit auch hohe Kosten verbunden. Eine Studie zu diesem

Thema besitzt eine hohe gesundheitswissenschaftliche Relevanz, da zum heutigen Zeitpunkt fast jedes Kind während der Schwangerschaft mit Ultraschall untersucht wird. Dabei nimmt die Zahl der Ultraschall- und Doppleruntersuchungen zu, wobei die erste Untersuchung immer früher stattfindet. Trotz der Zunahme der Ultraschalluntersuchungen wird der Nutzen im Verlauf der Schwangerschaft mittlerweile auch kritisch betrachtet.

Synopsis

Die Stärken und Schwächen der verschiedenen Studiendesigns wurden in den vorangegangenen Kapiteln schon ausführlich dargestellt. Jedes der Konzepte ist ein eigenständiges, in sich geschlossenes Projekt und beantwortet andere Fragen. Die Ergebnisse würden sich ergänzen bzw. eine weitere Konkretisierung der prospektiven Studie ermöglichen.

Das Hauptergebnis unserer Untersuchung lautet: Epidemiologische Studien zur schädigenden Wirkung von Ultraschall in der Schwangerschaft sind notwendig und machbar. In der Praxis muss vermutlich aufgrund begrenzter Ressourcen eine Entscheidung für oder gegen ein Projekt getroffen werden.

Ein Vergleich der Stärken der einzelnen Studien ist in Tabelle 6 skizziert. Bei der Gesamtbewertung der einzelnen Studiendesigns ist eine Berechnung des Mittelwertes nicht sinnvoll, da die gewählten Kategorien (1, 2, 3) in ihrer Wertigkeit für die verschiedenen Zeilen der Tabelle nicht gleichbedeutend sind.

Tabelle 6: Ranking der Studienkonzepte von 1 bis 3. In diesem Ranking ist 1 höher zu bewerten als 3. (1, 2, 3 bestimmen nur die Reihenfolge in der Bewertung, nicht die Güte an sich.)

	Retrospektive Kohortenstudie	Querschnitts-studie	Prospektive Kohortenstudie
Expositionserfassung	2	3	1
Outcome-Erfassung	2	3	1
Qualität der Daten hinsichtlich Dosis-Wirkungs-Analyse	2	3	1
Kosten	2	1	3
Aktualität und Repräsentativität der Ergebnisse	3	2	1
Dauer	2	1	3
Machbarkeit	2	1	3

Vergleicht man die hier vorgestellten Studien, so ist die prospektive Schwangerenkohorte von der Expositionserfassung, der Outcome-Erfassung und der zu erwartenden Datenqualität höher zu bewerten als die retrospektive Kohortenstudie und die Querschnittsstudie. Die Querschnittsstudie auf der Basis der Perinatalerhebungen hingegen ist die kostengünstigste Studienform, dafür ist die Expositions- und Outcome-Erfassung nicht unter Kontrolle der Forschergruppe. Damit ist die Aussagekraft eingeschränkt, da es sich um eine retrospektive Auswertung von schon erhobenen Daten handelt.

Die Auswertung des vorhandenen Datensatzes der Horst-Schmidt Kliniken aus Wiesbaden ermöglicht die Untersuchung von längerfristigen Effekten ohne lange Wartezeiten.

6 LITERATUR

- Abbott, J.G. (1999) Rationale and derivation of MI and TI – A Review. *Ultrasound Med. Biol.* 25(3):431-441
- AIUM/NEMA (1992) Standard for real-time display of thermal and mechanical acoustic output indices on diagnostic ultrasound devices (Bethesda, MD: American Institute of Ultrasound in Medicine and National Electrical Manufacturers Association, 1992)
- Alderice, F, Petty T, Johnson A, Macfaelane A, 1998 The feasibility of using a postal survey method to assess the health and development of 7 year old children of different birth weight. *Epidemiol Community Health* 1998; 52: 439-444
- Bakketeig, L.S.; Eik-Nes, S.H.; Jacobsen, G.; Ulstein. M.K.; Brodtkorb, C.J.; Balstad, P.; Eriksen, B. C. and Jorgensen, N.P. (1984) Randomised controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. *Lancet.* 2(8396):207-11
- Barnett, S.B.; ter Haar, G.R.; Ziskin, M.C.; Rott, H.; Duck, F.A. and Maeda, K. (2000) International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol.* 26(3): 355-366
- Barry, J.C.; Piesold, J.U. and Pongs U.M. (1998) Computergestützte, untersucherunabhängige Früherkennung des unauffälligen Schielens bei 590 Klein- und Vorschulkindern - eine orthoptisch kontrollierte Pilotstudie, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 213:220-229
- Bayerische Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung (2001) Qualitätssicherung Geburtshilfe. Jahresauswertung der Bayerischen Perinatalerhebung 1999. Auswertung vom 22. Februar 2001
- Beißner, K. (1998) Ultraschall-Ringvergleich nach IEC 1157 im Anschluß an das 117. PTB-Seminar. PTB-Bericht MA-58, Pysikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig
- Bernstine, R.L. (1969) Safety studies with ultrasonic Doppler technique: A clinical follow-up of patients and tissue culture study. *Obstet Gynecol.* 34: 707-709
- Bosward, K.L.; Barnett, S.B.; Wood, A.K.; Edwards, M.J. and Kossoff, G. (1993) Heating of guinea-pig fetal brain during exposure to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 19(5):415-424
- Bretschneider, J.; Maier, H.; Hess, M., and Leuwer, R. (2001) Use and results of universal newborn hearing screening with ALGO portable device. *Laryngorhinootologie* 80(7):357-364 German.
- Bricker, L., Neilson, J.P., 2000 Routine Doppler ultrasound in pregnancy (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000* Campbell, J.D.; Elford, R.W. and Brant, R.F. (1993) Case-control study of prenatal ultrasonography exposure in children with delayed speech. *CMAJ.* 149(10):1435-1440
- Carnes, K.I.; Hess, R.A. and Dunn, F. (1991) The effect of ultrasound exposure in utero on the development of the fetal mouse testis. *Biol. Reprod.* 45:432-439

- Carnes, K.I.; Hess, R.A. and Dunn, F. (1995) The effect of ultrasound exposure in utero on the development of the fetal mouse testis: adult consequences. *Ultrasound Med Biol.* 21(9):1247-1257
- Carstensen, E.L.; Duck, F.A.; Meltzer, R.S.; Schwarz, K.Q. and Keller, B. (1992) Bioeffects in echocardiography *Echocardiography* 149 (19): 1435-1440
- Carstensen, E.L.; Gracewski, S. and Dalecki, D. (2000) The search for cavitation in vivo *Ultrasound Med Biol* 26(9):1377-1385
- Curley M. (1993) Soft tissue temperature rise caused by scanned diagnostic ultrasound. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control.* 40(1): 59-66
- Dalecki, D.; Child, S.Z.; Rearman, C.H. and Cox, C. (1999) Haemorrhage in murine fetuses exposed to pulsed ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 25(7): 1139-1144
- Davies, J.A.; Gallivan, S. and Spencer, J.A. (1992) Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet.* 340(8831):1299-1303
- Davis, A.; Bamford, J.; Wilson, I.; Ramkalawan, T.; Forshaw, M. and Wright, S. (1997) A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assess* 1(10): 1-176
- Deane, C. and Lees, C. (2000) Doppler obstetric ultrasound: a graphical display of temporal changes in safety indices. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 15: 418-423
- Devi, P.U.; Sureh, R. and Hande, M.P. (1995) Effect of fetal exposure to Ultrasound on the Behavior of the adult Mouse. *Radiation* 141(3):314-317
- DIN EN 61157 (1995) Festlegungen für die Deklaration der akustischen Ausgangsgrößen von medizinischen Ultraschall diagnostikgeräten. DIN - Norm Juni 1995
- Duck, F.A. and Martin, K. (1991) Trends in diagnostic ultrasound exposure. *Phys. Med. Biol.* 36:1423-1432
- Duggan, P.M.; Liggins, G.C. and Barnett, S.B. (1995) Ultrasonic heating of the brain of the fetal sheep in utero. *Ultrasound Med. Biol.* 21(4):553-560
- Duggan, P.M.; Murcott, M.F.; McPhee A.J. and Barnett, S.B. (2000) The influence of variations in blood flow on pulsed doppler ultrasonic heating of the cerebral cortex of the neonatal pig. *Ultrasound Med. Biol.* 26(4):647-654
- Fay, B. und Rinker, M. (1995) Thermoakustischer Sensor zur routinemäßigen Bestimmung der Ultraschalleistung. *Z. Med. Phys.* 5 (1995) S. 20-23
- FDA (1993) Revised 510(k) diagnostic ultrasound guidance for 1993. Centre for Device and Radiological Health. US Food and Drug Administration, Rockville MD.
- Fowlkes, J.B. and Holland, C.K. (2000) Mechanical Bioeffects from Diagnostic Ultrasound: AIUM Consensus Statements *J. Ultrasound Med.* 19(2): 69-72
- Frey, J.H.; Kunz, G. und Lüschen, G. (1990) In: *Telefonumfragen in der Sozialforschung* pp. 199-203
- GEP (2000) Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) Langversion. Bärbel-Maria Bellach, Hans-

Werner Hense, Wolfgang Hoffmann, Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft (<http://www.daepi.de>)

- Glascoc, F.P.; Dworkin, P.H. (1995) The Role of Parents in the Detection of Developmental and Behavioral Problems *J Pediatr* 1995; 95: 829-836
- Grimm, H. und Doil, H. (2000) ELFRA Elternfragebogen für die früherkennung von Risikokindern. Handanweisung. Hofgreffe Verlag für Psychologie
- Henderson, J.; Willson, K.; Jago, J.R. and Whittingham, T.A. (1995) A survey of the acoustic outputs of diagnostic ultrasound equipment in current clinical use. *Ultrasound Med. Biol.* 21(5):699-705
- Hussain, R.; Kimme-Smith, C.; Tessler, F.N; Perrella, R.R.; Grant, E.G. and Sandstrom, K. (1992) Fetal exposure from endovaginal ultrasound examinations in the first trimester. *Ultrasound Med. Biol.* 18(8):675-679
- Jahn, A.; Razum, O. und Berle, P. (1999) Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 59: 97- 102
- Jahn, A. und Berle, P. (1996) Zur Qualität antepartaler Daten in der hessischen Perinatalerhebung: Ein Vergleich mit Angaben im Mutterpass und Ergebnissen einer Schwangerenbefragung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 58: 132-138
- Jahn, A., Razum, O. und Berle, P. (1998) Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed case *Acta Obstet Gynecol Scand* 77 (6): 643-648
- KBV: Mutterschaftsrichtlinien. (1995) *Deutsches Ärzteblatt* 92 B233-B235
- Kieler, H.; Chattingius, S.; Haglund, B.; Palmgren, J. and Axelsson, O. (2001) Sinistrality-a side-effect of prenatal sonography: A comparative study of young men. *Epidemiology.* 12(6):618-623
- Kieler, H.; Ahlsten, G., Haglund, B.; Salvesen K. and Axelsson, O. (1998a) Routine Ultrasound Screening in pregnancy and the Children's Subsequent Neurologic Development *Obstetrics & Gynecology* Vol. 91, 5(1): 750-756
- Kieler, H.; Axelsson, O.; Haglund, B.; Nilsson, S. and Salvesen, K.A. (1998b) Routine ultrasound screening in pregnancy and the children's subsequent handedness. *Early Human Development.* 50(2):233-245
- König, H.H.; Barry, J.C.; Leidl, R. und Zrenner, E. (2000) Kosteneffektivität der orthoptischen Reihenuntersuchung im Kindergarten zur Früherkennung visueller Entwicklungsstörungen. *Gesundheitswesen* 2:196-206
- Kröger, K.; Massalha, K; Dobonici, G. and Rudofsky, G. (1998) SIESCAPTM: A new sonographic dimension with fictive images. *Ultrasound Med. Biol.* 24(8):1125-1129
- Landesgesundheitsamt Brandenburg (1999): *Einschüler in Brandenburg: Soziale Lage und Gesundheit* 1999
- Lenarz, L. (1997) Die Bedeutung eines universellen Neugeborenen-Screenings. *Hörbericht* 63: 1-8
- Lorenz, S.; Maier, C.; Segerer, H.; Landthaler, M. und Hohenleutner, U. (2000) Hautveränderungen bei Neugeborenen in den ersten 5 Lebenstagen. *Hautarzt* 51:396-400

- Lust und Pfaundler (1997) Lehrbuch Pädiatrische Diagnostik und Therapie
- McCormick, M.C. (1997) Quality of Care: an Overdue Agenda Pediatrics 1997;99:249-250
- Miller, D.L. (1991) Update on safety of diagnostic Ultrasonography J Clin Ultrasound 1991, vol. 19 (9): 531-540
- Mole R. (1986) Possible hazards of imaging and Doppler ultrasound in obstetrics. Birth. 13 Suppl:23-33 suppl.
- Moore, R.M.; Barrick, M.K. and Hamilton, P.M. (1982) Effect of sonic radiation on growth and development. Proceedings of the meeting of the society for epidemiologic Research, Cincinnati, June pp. 16-18
- Moore, R.M.; Diamond, E. and Cavaliere, R. (1988) The relationship of birth weight and intruterine diagnostic ultrasound exposure. Obstet Gynecol 71:513-517
- Naumburg, E.; Bellocco, R.; Cnattingius, S.; Hall, P. and Ekblom, A.(2000) Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study. BMJ 320(7230):282-283
- O'Brien, W.D. Jr. and Stratemeyer, M.E. (1975) Ultrasonically induced weight reduction in mice. Cingen. Anomal. 15:260
- O'Brien, W.D. Jr. and Zachary, J.F. (1996) Rabbit and pig lung damage comparison from exposure to continuous wave 30-kHz ultrasound. Ultrasound Med Biol. 1996;22(3):345-53.
- Pennes, H.H. (1948) Analysis of tissues and arterial blood temperatures in the resting human forearm. J. appl. Physiol. 1:93
- Rummler, S. (2000) Ergebnisse der Perinatalerhebung des Landes Brandenburg der Jahre 1992-1999
- Salvesen KA, Vatten LJ, Eik-Nes SH, Hugdahl K. and Bakketeig LS (1993) Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. BMJ. 17:159-164.
- Salvesen, K.A.; Vatten, L.J.; Eik-Nes, S.H.; Hugdahl, K. and Bakketeig, L.S. (1994) Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. BMJ. 307(6897):159-164
- Shaw, A.; Preston, R.C. and Bacon, D. R. (1996) Perfusion corrections for ultrasonic heating in nonperfused media Ultrasound Med. Biol. 22(2):. 203-216)
- Siddiqi TA, O'Brien WD, Meyer RA Sullivan JM and Miodovnik M.(1991) *In situ* exposimetry: The ovarian ultrasound examination. Ultrasound Med. Biol. 17: 257-263)
- Siddiqi TA, O'Brien WD, Meyer RA., Sullivan JM, Miodovnik M (1995) In situ human obstetrical ultrasound exposimetry: Estimates of derating factors for each of three different tissue models. Ultrasound Med. Biol. 21: 379-391
- Sikov, M.R. and Pappas, R.H. (1986) Stage ultrasound-induced embryotoxicity in the rat. IEEE Trans. UFFC 33:235-240
- Snowdon, S.K. and Stewart-Brown, S.L. (1997) Preschool vision screening. Health Technol Assess 1(8):1-83. Review.

- Soldner, R. (1995) Sicherheitsaspekte der Sonographie –Gerätetechnische Aspekte-
In: Sicherheitsaspekte der Sonographie Sachverständigenanhörung der
Strahlenschutzkommission 2./3. März 1995, SKK Band 35 Hrsg.
Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Raktorsicherheit, Gustav
Fischer Verlag
- Sontheimer, D.; Funck, G.; Beckh, L.; Neff, M.; Pietz, J.; Rating, D. and
Linderkamp, O. (1994) Assessment of Outcome in Premature Infants by
Telephone interview *Ped Res* 1994; 36: 38A
- Suresh, R.; Devi, P.U. and Baskar, R. (1996) Changes in mouse behaviour induced
by fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Indian Journal of Experimental
Biology*. 34(9):895-897
- Tachibana, M.; Tachibana, Y. and Suszuki (1977) The present status of the safety of
ultrasonic diagnosis in the area of obstetrics: The effect of ultrasound
irradiation on pregnant mice as indicated in their fetuses. *Jpn. J. Med
Ultrasound* 4:279-283
- Tarantal, A.F. and Canfield, D.R. (1994) Ultrasound-induced lung hemorrhage in the
monkey *Ultrasound Med Biol*. 20(1):65-72.
- Taskinen, H.; Kyyronen, P. and Hemminki, K. (1990) Effects of ultrasound,
shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists.
Journal of Epidemiology & Community Health. 44(3):196-201
- Vogel, E. (1995) Übersicht epidemiologischer Untersuchungen zur Sonographie
während der Schwangerschaft. *Ultraschall in Med*. 17:2-6
- Waldenstrom, U.; Axelsson, O.; Nilsson, S.; Eklund, G.; Fall, O.; Lindeberg, S. and
Sjodin, Y. (1988) Effects of routine one-stage ultrasound screening in
pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2(8611):585-588
- Weiss, E. (1993) Die Blutflussmessung in der Schwangerschaft. Bedeutung der
Dopplersonographie in der klinischen Anwendung Habilitationsschrift E.
Weiss, Johannes Gutenberg Universität Mainz 1993.
- Wu, J.; Cubberley, F.; Gormley, G. and Szabo, T.L. (1995) Temperature rise
generated by diagnostic ultrasound in a transcranial phantom. *Ultrasound
Med. Biol*. 21(4):561-568
- Zachary, J.F. and O'Brien, W.D. Jr. (1995) Lung lesions induced by continuous- and
pulsed-wave (diagnostic) ultrasound in mice, rabbits, and pigs. *Veterinary
Pathology*. 32(1):43-54
- Zygmunt, M. (2001) In: Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe Ed. M.
Kischbaum et al. Thieme Verlag (2001)

**TEIL V: Deskriptive Analyse des Datensatzes für die
historische Kohortenstudie über die
Auswirkungen von präpartaler
Dopplersonographie bei Kindern**

in Zusammenarbeit mit PD Dr. Weiss

1 Einleitung

Ein Problem der bisher durchgeführten retrospektiven epidemiologischen Studien ist, dass anhand der zur Verfügungen stehenden Daten die Ultraschallexposition nicht genau genug beschrieben werden konnte (siehe Teil II: Review). Mit den Daten einer Untersuchung aus Wiesbaden könnte eine historische Kohortenstudie aus 2000-4000 Kindern aufgebaut werden, für die die Exposition gegenüber Ultraschall genau bekannt ist. In den Jahren von 1989 bis 1992 untersuchte PD Dr. Weiss in den Horst-Schmidt Kliniken in Wiesbaden 1952 Feten mit Dopplersonographie (Weiss 1993). Ziel dieser Untersuchung war es, die Bedeutung der Blutflussmessung in der Schwangerschaft und in der klinischen Anwendung zu beurteilen.

Bei dieser Untersuchung wurden die Schwangerschaftsrisiken, die Geburtsergebnisse und eine detaillierte Beschreibung der Dopplerexposition dokumentiert. Dieser Datensatz wurde uns von PD Dr. Weiss zur Verfügung gestellt und kann zum Aufbau einer Kohorte genutzt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der von uns durchgeführten statistischen Auswertung dieser Daten vorgestellt.

2 Material und Methode

Es liegen Daten von 1952 Neugeborenen vor, die im Zeitraum von 1989 bis 1992 mindestens einmal gedopplert wurden. Der ursprüngliche Datensatz lag in dBase 3.0 Format vor, aufgeteilt auf 4 Dateien. Diese Dateien mussten für eine Bearbeitung der Daten in ACCESS importiert und zusammengeführt werden.

Zum Teil waren die Variablen nicht in einzelnen Feldern gelistet. Die einzelnen Werte dieser Variablen mussten getrennt und in neue Felder übertragen werden. Für eine Auswertung im Sinne der Fragestellung mussten diese Variablen umkodiert werden und es wurden entsprechend neue kategorielle Variablen erzeugt. Die deskriptive Auswertung wurde in SPSS 9.0 durchgeführt. Nach dem Import erfolgte die Bezeichnung und Beschriftung der Variablen und der einzelnen Formate. Die Variablen wurden auf mögliche Import/Exportfehler untersucht. Dabei wurden hauptsächlich Formatierungs- und Schreibfehler berücksichtigt. Auf eine Überprüfung der internen Plausibilität wurde für diese erste deskriptive Analyse verzichtet.

Für diese Auswertung betrachteten wir die Verteilung der verschiedenen demographischen Variablen der Mutter, bekannte Risikofaktoren und die Geburtsergebnisse.

Zusätzlich lagen auch die Kreissaaldaten des Geburtsjahrganges 1990 aus den Horst-Schmidt Kliniken vor. Insgesamt liegen in diesem Datensatz die Daten von 2511 Geburten vor. In diesem Datensatz sind auch die Geburten enthalten, die in dem von PD Dr. Weiss zur Verfügung gestellten Datensatz enthalten sind. Mit diesen Daten wurde versucht, eine Kontrollgruppe für eine retrospektive Kohortenstudie zusammenzustellen. Dazu wurde untersucht, ob ein „matchen“ nach den dichotomen Variablen „Alter der Mutter über 35“ (ja/nein), und „Schwangerschaftsrisiko“ (ja/nein) möglich ist. Das für die Kontrollgruppe relevante Schwangerschaftsrisiko ist definiert als eine Schwangerschaft, die mindestens eins der folgenden Schwangerschaftsrisiken aufweist:

- Vorangegangene Totgeburt oder Fehlgeburt,
- Vorangegangene Frühgeburt,
- Vorangegangene Mangelgeburt,
- Hypertonus,
- Proteinurie,
- Diabetes,
- Blutungen während der Schwangerschaft.

Das Alter der Mutter bei der Entbindung wurde aus dem Geburtsdatum des Kindes abzüglich des Geburtsdatums der Mutter berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Schwangerschaftsrisiken

Das Alter der Mutter und die Rauchergewohnheiten während der Schwangerschaft sind allgemein bekannte Schwangerschaftsrisiken. Für 679 Fälle (35%) konnte das Alter der Mutter nicht bestimmt werden, da entsprechende Angaben zum Geburtsdatum des Kindes fehlten. Von den übrigen Müttern liegt das Alter bei der Entbindung zwischen 15,8 und 48 Jahren, bei einem mittleren Wert von 30 Jahren. Das Alter für 10,8% der Mütter lag über 35 Jahre. Die Altersverteilung der Mütter ist in Abbildung 1 dargestellt.

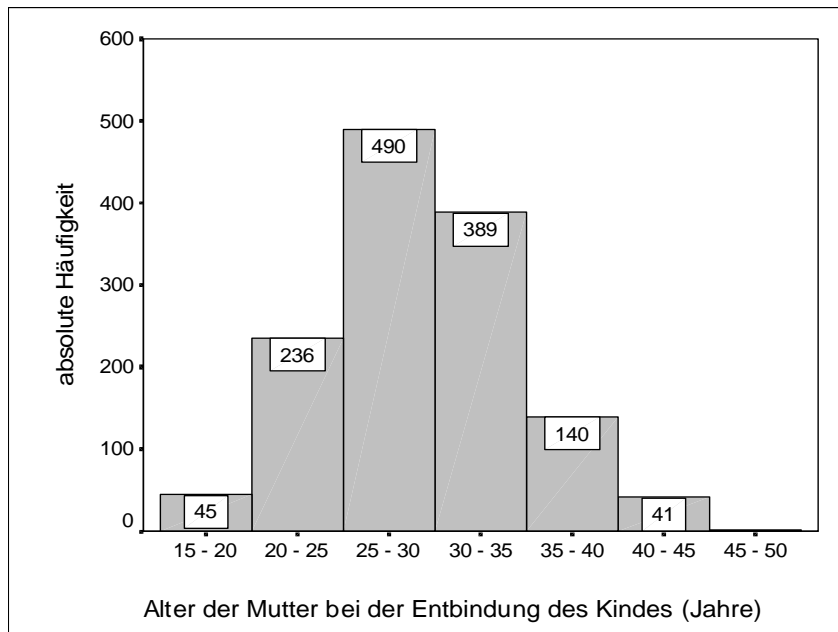


Abbildung 1: Altersverteilung der Mütter

Im gesamten Datensatz sind 74 weitere diagnostizierte Schwangerschaftsrisiken beschrieben. Dabei können pro Fall mehrere Risiken parallel auftreten. Von den 1952 aufgeführten Schwangerschaften lagen bei 1262 ein oder mehrere Schwangerschaftsrisiken vor, bei 690 Schwangeren wurden keine Schwangerschaftsrisiken diagnostiziert. Die häufigsten Schwangerschaftsrisiken sind in Abbildung 2 dargestellt. Schwangerschaftsrisiken, deren Häufigkeit unter 1,9% liegen, sind nicht dargestellt. Dazu zählen auch einige Risiken, die zur Definition der dichotomen Variablen „Schwangerschaftsrisiko“ Verwendung finden.

Häufigkeit der diagnostizierten Schwangerschaftsrisiken

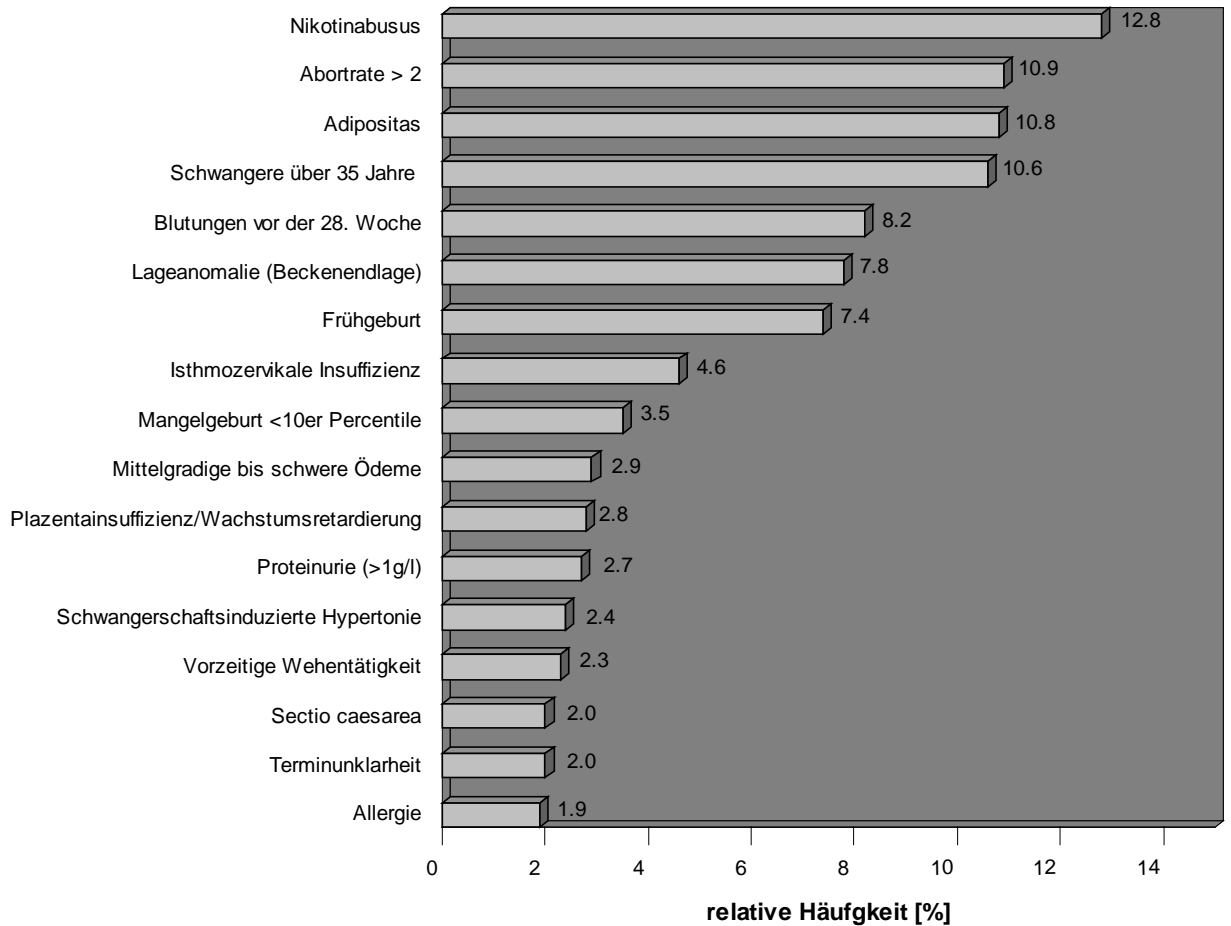


Abbildung 2: Verteilung der Schwangerschaftsrisiken im Datensatz der gedoppelten Schwangerschaften. Schwangerschaftsrisiken mit einer relativen Häufigkeit von <1,9% sind in der Abbildung nicht mit berücksichtigt.

3.2 Die Ultraschallexposition

Die Doppleruntersuchungen wurden in dem Zeitraum von 1989 bis 1992 in einer Klinik von einem Arzt und mit dem gleichen Gerät durchgeführt. In dem Zeitraum von 1989 bis 1992 wurden in dieser Klinik ca. 7000 Kinder entbunden. 1952 davon wurden von PD Dr. Weiss gedoppelt.

Bei dem verwendeten Ultraschallgerät handelte es sich um ein Ultramark 4 von der Firma ATI mit einem integrierten 3,5 MHz Pulsdoppler. Das Gerät erfüllt die apparativen Anforderungen der KBV (Stand: 1998)

Die früheste erste Doppleruntersuchung fand in der 17. Woche statt, die späteste erste Doppleruntersuchung am 297. Schwangerschaftstag, also in der 42. Schwangerschaftswoche.

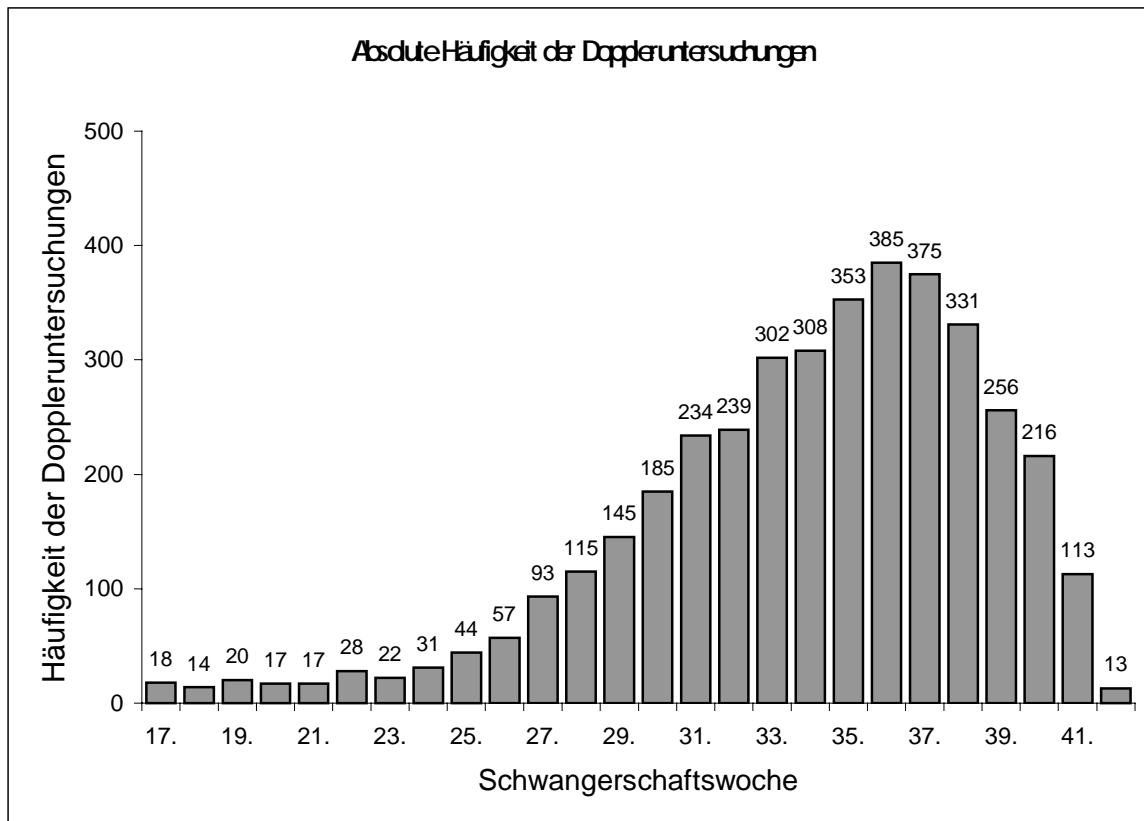


Abbildung 3: Verteilung der Doppleruntersuchungen auf die einzelnen Schwangerschaftswochen.

Die meisten Doppleruntersuchungen fanden im Zeitraum zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche statt (siehe Abbildung 3). Über die Häufigkeit von bildgebenden Ultraschalluntersuchungen und CTG-Untersuchungen, die mit pw Doppler arbeiten, liegen keine Daten vor. Diese können jedoch aus der Kreissaaldokumentation der entsprechenden Jahre gewonnen werden.

Bei 57,1% der Feten (n=1114) wurde nur eine Doppleruntersuchung durchgeführt. 20,2% erhielten zwei Doppleruntersuchungen, 11% drei Doppleruntersuchungen und 21,7% der Feten erhielten mehr als drei Doppleruntersuchungen. Während einer Untersuchung konnten mehrere Gefäße berücksichtigt werden.

In allen Fällen wurde die Nabelschnur gedopplert. Bei den Untersuchungen wurden in 62% der Fälle die *Arteria uterina* (d.h. die Plazentagefäße), in 49% der Fälle die *Arteria cerebri media* (die Hirngefäße) und in 26% der Fälle die Aorta (d.h. die Bauchschlagader des Kindes) mindestens einmal in einem Untersuchungsgang mit untersucht (Abbildung 4).

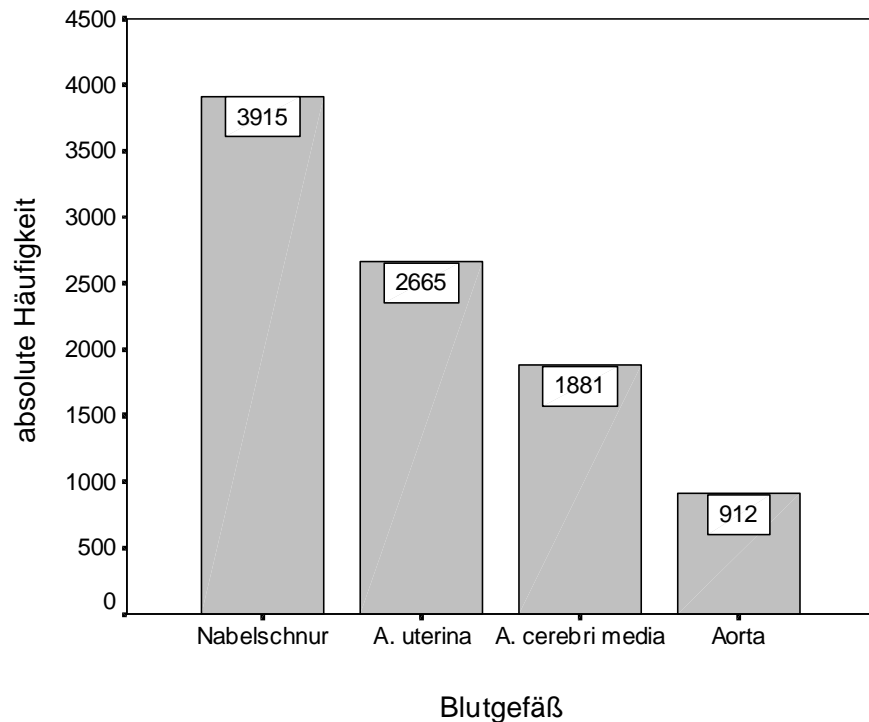


Abbildung 4: Verteilung der dopplersonographischen Untersuchungen auf die vier Blutgefäße Nabelschnur, Arteria uterina, Arteria cerebri media und Aorta.

Differenziert man bei der Betrachtung der Häufigkeit von Doppleruntersuchungen zwischen Risikoschwangerschaften (n=1262) und Nichtrisikoschwangerschaften, so weisen Risikoschwangerschaften im Durchschnitt mehr Doppleruntersuchungen auf (2,3 vs. 1,5; $p < 0,0001$)

3.4 Das unmittelbare Geburtsergebnis

Von den 1952 Neugeborenen sind 48,9% männlich und 51% weiblich. Bei zwei Kindern fehlten in unserem Datensatz die Angaben zum Geschlecht. 5,6% der Neugeborenen mussten zur Weiterversorgung in eine Kinderklinik überwiesen werden. Drei der Neugeborenen waren Totgeburten. Die durchschnittliche Schwangerschaft dauerte 39 Wochen, eine Woche weniger als eine normale Schwangerschaft mit 40 Wochen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht und Apgar-Wert

	N	MINIMUM	MAXIMUM	MITTELWERT	STD
Schwangerschaftsdauer (Tage)	1952	147	299	272,80	19,95
Geburtsgewicht (Gramm)	1952	300	6704	3105,00	730,76
Apgar nach 1 min	1952	0	10	8,50	1,340
Apgar nach 5 min	1949	0	10	9,58	1,091
Apgar nach 10 min	1951	0	10	9,78	0,943

Der Apgar-Wert beschreibt den allgemeinen Zustand des Neugeborenen direkt nach der Geburt zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Grundlage bildet ein Bewertungs- und Punktekatalog, nach dem der Arzt eine Beurteilung vornimmt. Je niedriger der Apgar-Wert, desto schlechter der allgemeine Zustand des Neugeborenen. Anhand der Veränderung der Apgar-Werte im zeitlichen Verlauf lässt sich auch die Erholung des Neugeborenen innerhalb der ersten 10 min nach der Geburt ablesen (siehe Tabelle 1).

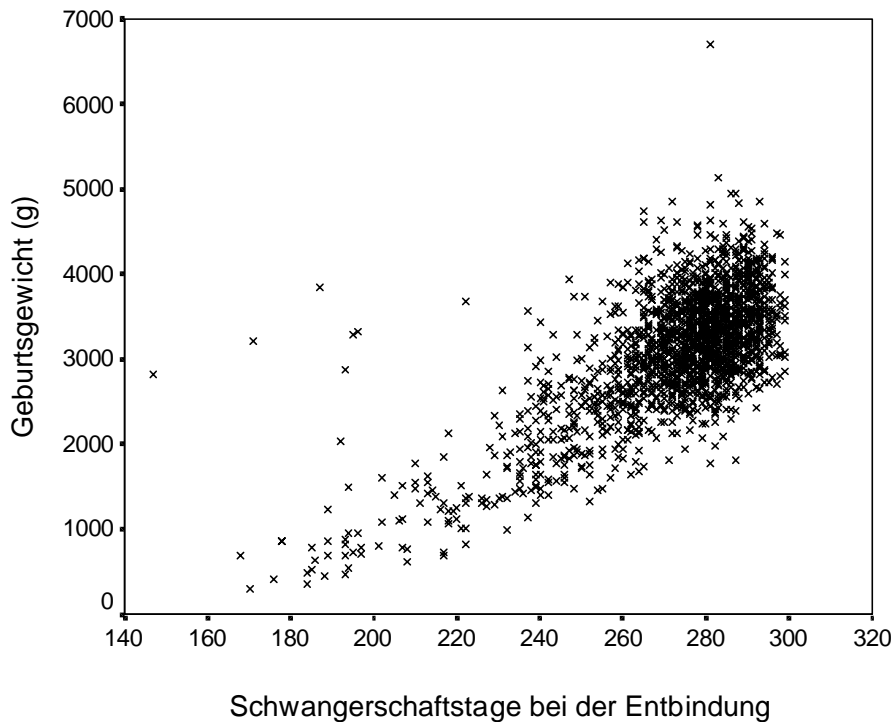


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Schwangerschaftstag bei der Entbindung.

Das Verhältnis von Geburtsgewicht zur Dauer der Schwangerschaft ist in Abbildung 5 dargestellt. Es zeigt sich, dass im Datensatz einige Ausreißer vorhanden sind, bei denen das Geburtsgewicht nicht zum Entbindungstermin passt (siehe Abbildung 5). In der Praxis wiegt ein Neugeborenes, welches nach dem 142. Schwangerschaftstage (das entspricht der 21. Schwangerschaftswoche) entbunden wurde, nicht 2800g. 62,4 % der Kinder sind spontan zur Welt gekommen. Rechnet man jene hinzu, die mit manueller Hilfe geboren wurden, erhöht sich die Zahl der nicht operativ entbundenen Kinder auf 67,4 %. Nur bei 32,6% der Kinder wurde ein operativer Eingriff vorgenommen, wobei 20,5% auf die primäre Sectio entfallen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Häufigkeit der einzelnen Entbindungsmodi.

	HÄUFIGKEIT	PROZENT
Spontangeburt	1218	62,4
Primäre Sectio	400	20,5
Vakuum Extraktion	95	4,9
Primäre Re-Sectio	85	4,4
Sekundäre Sectio	82	4,2
Forcepsentwicklung	39	2,0
Notsectio	13	0,7
Sekundäre Re-Sectio	10	0,5
Manualhilfe	5	0,3
Sonstige	5	0,4
Gesamt	1952	100,0

3.4 Die Bildung einer Kontrollgruppe

Von den 2511 Geburten im Jahre 1990 in den Horst-Schmidt Kliniken hat PD Dr. Weiss bei 512 Föten eine Blutflussmessung vorgenommen. 493 Kinder konnten im Kreissaaldatensatz identifiziert werden. 18 Fälle aus dem Kreissaaldatensatz konnten aufgrund missverständlicher und fehlender Angaben nicht identifiziert werden und zur Bildung der Kontrollen genutzt werden. Somit wurde nur für 493 gedoppelte Kinder eine Kontrolle aus 2000 nicht ultraschallexponierten Kindern des Kreissaaldatensatzes gesucht. Bei zwei dichotomen Variablen (Alter der Mutter über 35 Jahre und Schwangerschaftsrisiko) ergeben sich 4 Kombinationsmöglichkeiten.

Die Verteilung der Fälle und der Kontrollen auf diese vier Kombinationsmöglichkeiten ist in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Gegenüberstellung von Fällen und Kontrollen aus dem Geburtenjahrgang 1990.

MATCHING-VARIABLEN		GEDOPPLERTE KINDER		NICHT GEDOPPLERTE KINDER	
Alter der Mutter Σ 35 Jahre	SW-Risiko	N	%	N	%
Ja	Ja	24	4,9	69	3,4
Ja	Nein	42	8,5	137	6,8
Nein	Ja	150	30,4	410	20,5
Nein	Nein	277	56,2	1384	69,2
Summe		493	100,0	2000	100,0

Die Gegenüberstellung von gedopplerten zu nicht gedopplerten Kindern ergibt, dass sich pro gedopplertem Kind mindestens drei nicht gedopplerte Kinder finden lassen. Es ist anzunehmen, dass sich auch für die Jahrgänge 1989, 1991 und 1992 genügend Kontrollen finden lassen. Da annähernd gleichviel Jungen und Mädchen im Datensatz vertreten sind, könnte unter diesen Voraussetzungen zusätzlich noch das Geschlecht bei der Bildung der Kontrollgruppe mit einbezogen werden.

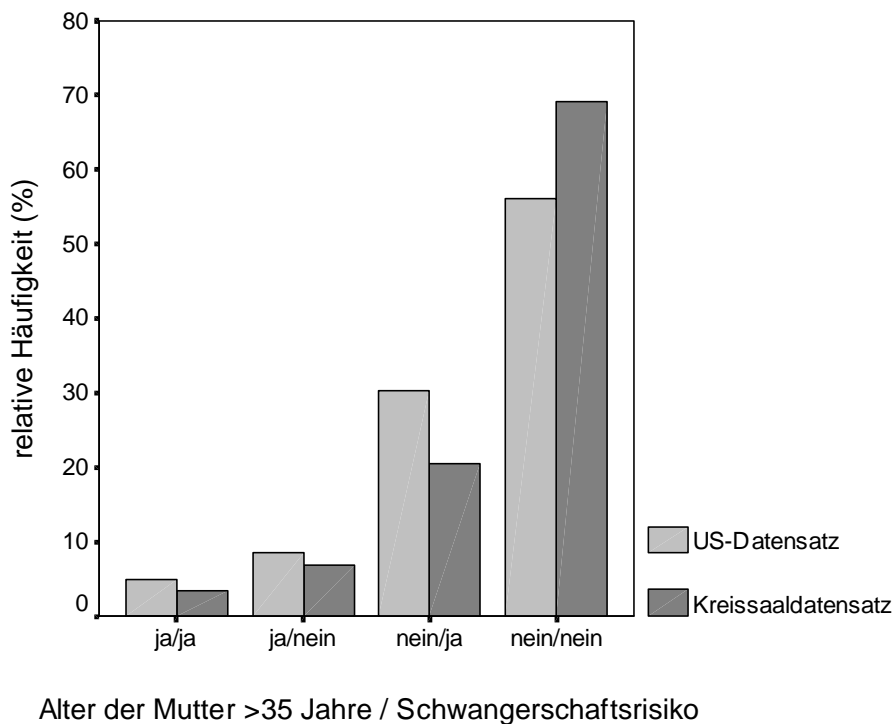


Abbildung 6: Gegenüberstellung der prozentualen Verteilung der Schwangerschaftsrisiken im Kreissaaldatensatz und im Datensatz der dopplerexponierten Kinder.

In dem von PD Dr. Weiss erstellten Datensatz befinden sich anteilmäßig mehr Risikoschwangerschaften als im Kreissaaldatensatz (siehe Abbildung 6). Dies deutet darauf hin, dass die Entscheidung, welcher Fötus dopplersonographisch untersucht wurde, nicht zufällig erfolgte.

4 Diskussion

Die Dokumentation der Schwangerschaftsrisiken und der Geburtsergebnisse in dem Datensatz von PD Dr. Weiss entspricht in der Art und Weise der Erfassung und Kodierung der Kreissaalstatistik. Damit ist eine gute Vergleichbarkeit der Schwangerschaftsrisiken und der Geburtsergebnisse bei der Bildung einer Kontrollgruppe gegeben. Ein Problem stellt der hohe Prozentsatz (35%) der Mütter dar, bei denen sich das Alter zum Zeitpunkt der Entbindung aufgrund fehlender Kindergeburtsdaten im Datensatz der gedoppelten Kinder nicht bestimmen lässt. Für die weitere Auswertung und zur Bildung einer Kohorte ist zu prüfen, ob es möglich ist, die fehlenden Altersangaben zu den Müttern aus den Kreissaaldaten der Horst-Schmidt Klinik zu rekonstruieren. Zum Zeitpunkt dieser deskriptiven Auswertung lagen diese Daten jedoch noch nicht vor. Dies ist aber wichtig, da das Alter der Mutter eine der Variablen ist, nach der die Kontrollgruppe zusammengestellt wird.

Bei näherer Betrachtung des Datensatzes stellte sich heraus, dass in mindestens 8 Fällen das Geburtsgewicht nicht in Relation zum Geburtszeitpunkt steht. Vor einer weiteren Verwendung des Datensatzes sollte deshalb eine eingehende Plausibilitätsprüfung durchgeführt werden. Sinnvollerweise sollte dies geschehen wenn auch der Kreissaaldatensatz für die Jahre 1989 bis 1992 vollständig vorliegt, da hier eventuelle Vergleiche möglich sind und fragliche Variablen möglicherweise rekonstruiert werden können.

Für die Bildung der Kontrollgruppen wurden nur Schwangerschaftsrisiken ausgewählt, die möglicherweise die neurologische Entwicklung beeinflussen. Schwangerschaftsrisiken, die nicht zu einer Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung führen, wurden nicht mit berücksichtigt. Nicht mit einbezogen wurden auch Schwangerschaftsrisiken, die nicht eindeutig erfasst wurden. So konnten Jahn und Berle (1996) in einer Untersuchung über die Qualität antepartaler Daten in den HSK zeigen, dass beim Schwangerschaftsrisiko Rauchen die Angaben je nach Quelle stark voneinander abwichen. Auch in dem hier beschriebenen Datensatz von

ultraschallexponierten Kindern gibt es eine Diskrepanz zwischen der Diagnose Nikotinabusus (12,8%) und den Angaben zum Zigarettenkonsum.

Das unmittelbare Geburtsergebnis ist so aufgenommen worden, wie es im klinischen Alltag üblich ist. Diese Dokumentation dient in erster Linie der Qualitätssicherung. Es ist daher verständlich, dass nicht nach Auffälligkeiten geschaut wird, die möglicherweise in Zusammenhang mit einer Ultraschallexposition stehen. Dennoch können einige Variablen des unmittelbaren Geburtsergebnisses für die Risikoabschätzung herangezogen werden. Variablen, die für eine Beurteilung verwendet werden könnten, sind Geburtsgewicht, Apgar-Werte, Gestationsalter bei der Entbindung und ob die Entbindung operativ oder spontan erfolgte.

Das Einzigartige des Datensatzes von PD Dr. Weiss liegt in der genauen Erfassung des Ultraschalls. Neben dem Zeitpunkt der Untersuchung in der Schwangerschaft liegen auch Daten über die untersuchten Blutgefäße und die Häufigkeit der dopplersonographischen Untersuchungen vor. Hier lassen sich zu jedem Fall exakte Angaben machen. Darüber hinaus gibt es Messungen von Siddiqi et al. (1991) und Siddiqi et al. (1995), die für den von PD Dr. Weiss verwendeten Ultraschallgerättyp (Ultramark 4) eine Abschätzung der Ultraschallexposition *in vivo* vorgenommen haben. Mit Hilfe dieser Information könnte die Ultraschalldosis noch genauer bestimmt werden.

Bei der Quantifizierung der Exposition muss allerdings mit berücksichtigt werden, dass bei Risikoschwangerschaften signifikant häufiger dopplersonographisch untersucht wurde als bei nicht-Risikoschwangerschaften. Dies muss sowohl beim Design der Studie (matchen) als auch bei der Auswertung adäquat berücksichtigt werden.

Die Gegenüberstellung von nicht gedopplerten und gedopplerten Kindern zeigt, dass sich genügend Kontrollen finden lassen. Das Verhältnis von Fällen zu Kontrollen ist mindestens eins zu drei. Geht man davon aus, dass ein eins zu eins Matching durchgeführt werden soll, so findet man zu jedem Fall eine entsprechende Kontrolle. Problematisch sind allerdings die 18 Fälle im Datensatz der gedopplerten Kinder, die nicht eindeutig zugeordnet werden können. Somit besteht bei der Bildung der Kontrollgruppe die Gefahr, dass sich in der Kontrolle gedopplerte Kinder befinden. Um dies zu vermeiden, sind noch weitere Untersuchungen notwendig. Auch sollte beim Vorliegen des gesamten Datensatzes (gedopplerte Kinder und

Kreissaaldatensatz von 1989 bis 1992) die Größe des möglichen Fehlers, den man beim Zusammenstellen der Kontrollen macht, geschätzt werden.

Unter den von PD Dr. Weiss gedopplerten Kindern finden sich im Vergleich zum Kreissaaldatensatz relativ mehr Risikoschwangerschaften. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der Datensatz der gedopplerten Kinder nicht repräsentativ ist für die Geburten eines Jahrganges in den Horst-Schmidt Kliniken. Dennoch ist eine ausreichende Zahl von nicht-Risikoschwangerschaften vorhanden für eine vergleichende Untersuchung.

5 Literatur

Weiss, E. (1993) *Die Blutflussmessung in der Schwangerschaft. Bedeutung der Dopplersonographie in der klinischen Anwendung* Habilitationsschrift E.Weiss Johannes Gutenberg Universität Mainz 1993.

Siddiqi TA, O'Brien WD, Meyer RA Sullivan JM and Miodovnik M.(1991) *In situ exposimetry: The ovarian ultrasound examination*. Ultrasound Med. Biol. 17: 257-263)

Siddiqi TA, O'Brien WD, Meyer RA., Sullivan JM, Miodovnik M (1995) *In situ human obstetrical ultrasound exposimetry: Estimates of derating factors for each of three different tissue models*. Ultrasound Med. Biol. 21: 379-391

ANHANG I: Elternfragebogen

Elterninterview

- **Machbarkeit**

- Sind die Eltern schwer oder leicht erreichbar?

○ leicht erreichbar: 5 Anrufe oder weniger bis zum persönlichen Kontakt	
○ schwer erreichbar: mehr als 5 Anrufe bis zum ersten persönlichen Kontakt	
○ nicht erreichbar: insgesamt 10 Versuche, zu jeder Tageszeit (morgens und abends), an jedem Wochentag, auch Samstags nicht erreicht	

- Wie reagierten die Eltern auf den Anruf der Studentinnen?

○ Bogen wird sofort bearbeitet	
○ eine Terminvereinbarung, anschließend Interview	
○ mehrere Terminvereinbarungen bis Interview	
○ mehrere Terminvereinbarungen erfolglos	
○ sofortige Verweigerung der Teilnahme	
○ Verweigerung nach mehreren Anrufen	
○ Bogen wurde zurückgeschickt, Interview findet trotzdem statt	
○ Bogen wurde zurückgeschickt, Interview entfällt	

Ja Nein

- Wünschen die Eltern die Studienergebnisse?

- **Häufigkeit der Kontaktaufnahme:**

Sollte das Interview nach dem 5. persönlichen Kontakt mit der zu befragenden Person nicht abgeschlossen sein, werden keine weiteren Versuche unternommen.

- **Protokoll:**

Protokolliere jede Antwort indem Du die vorgesehenen Antwortkästchen markierst. Falls bei offenen Fragen der zur Verfügung stehende Platz unter der Frage nicht ausreicht, verwende die Rückseite. Ebenso sind alle Zusatzinformationen oder Kommentare am Rande des Fragebogens oder auf der Rückseite zu vermerken.

- **Gesprächseinstieg:**

Bitte benutze die folgenden Sätze (Frey, 1990) als standardisierten Gesprächseinstieg und um das Einverständnis der Eltern für das folgende Interview zu erhalten:

- Sie haben sicherlich unser Anschreiben erhalten, in dem wir Ihnen Informationen zu der geplanten Untersuchung geben und Sie um Ihre Mitarbeit bitten.
- Ich bin Psychologie-Studentin der Universität Mainz und mache diese Telefonumfrage als Teil meiner sozialwissenschaftlichen Ausbildung.
- Sind Sie damit einverstanden, die Befragung mit mir durchzuführen?

Mutter:	Name	
	Geburtsdatum	
Kind:	Name	
	Geburtsdatum	Geschlecht
Wer wurde interviewt (Verwandtschaftsverhältnis)?		
Name Interviewer:	Geb.-Nr.:	Datum:

1. Biometrie

- Wie sind die derzeitigen Körpermaße Ihres Kindes?

<input type="radio"/> Größe	cm
<input type="radio"/> Gewicht	kg
<input type="radio"/> Kopfumfang	cm
- Wie groß sind die Eltern?

<input type="radio"/> Größe Mutter	cm
<input type="radio"/> Größe Vater	cm

2. Sensorik

- **Sehen:**

	Ja	Nein
<input type="radio"/> Trägt oder trug das Kind eine Brille/Kontaktlinsen?		
<input type="radio"/> Schielt oder schielte das Kind?		
<input type="radio"/> War das Kind ansonsten schon einmal in augenärztlicher Behandlung?		
<input type="radio"/> Weshalb, welche Maßnahmen wurden vom Arzt durchgeführt?	_____	
<input type="radio"/> Trägt die Mutter eine Brille/ Kontaktlinsen?		
<input type="radio"/> Trägt der Vater eine Brille/ Kontaktlinsen?		
<input type="radio"/> Gibt oder gab es andere Probleme mit der Sehfähigkeit bei		
<input type="radio"/> einem Elternteil?		
<input type="radio"/> beiden Eltern?		
<input type="radio"/> Wenn ja, welche?_____		
- **Hören:**

	Ja	Nein
<input type="radio"/> Hat es schon eine Mittelohrentzündung oder andere Ohrenkrankheiten gehabt?		
<input type="radio"/> Wenn ja, wie häufig?_____		
<input type="radio"/> Hat der Kinderarzt bei den Vorsorgeuntersuchungen (oder ein anderer Arzt, z.B. HNO) im Hörtest ein beeinträchtigtes Hörvermögen festgestellt?		
<input type="radio"/> Wenn ja, wann?_____		
<input type="radio"/> Trägt oder trug das Kind ein Hörgerät?		

3. Motorik

- Wann begann das Kind zu laufen?
(Lb-Monat = Lebensmonat)

	vor 12 Lb-Monat
	vor 18 Lb-Monat
	vor 24 Lb-Monat

- Ist oder war das Kind motorisch sehr ungeschickt, z.B. beim Laufen, Hüpfen oder Treppensteigen?

	Ja	Nein

- Gab es Schwierigkeiten beim Erlernen von Schuhebinden oder Auf- und Zuknöpfen der Kleidung?

--	--

- Ist es bei feinen Handbewegungen, wie z.B. ausmalen oder ausschneiden ungeschickt?

--	--

- Schreibt und malt es vorwiegend mit der rechten Hand, mit der linken Hand oder beidhändig?

	rechts	
	links	
	beidhändig	
	Ja	Nein

- Wurde zu irgend einem Zeitpunkt eine Umstellung versucht?

--	--

- Hat der Kinderarzt bei den Vorsorgeuntersuchungen jemals eine beeinträchtigte motorische Entwicklung festgestellt?

--	--

- Wenn ja, wann? _____

4. Sprache

- **Sprachentwicklung:**

In der normalen Sprachentwicklung gibt es beträchtliche individuelle Unterschiede. Folgende Fragen können jedoch Anhaltspunkte für eine Verzögerung liefern. Eventuell ist es hilfreich, zur besseren Erinnerung das jeweilige Alter in Form einer bestimmten Begebenheit zu erinnern, z.B. ein bestimmter Urlaub oder Beginn eines Hortaufenthalts usw.

- Zeigte das Kind im Alter von 1 Jahr eine Reaktion (z.B. Kopf drehen) auf vertraute Namen wie z.B. Mama oder Papa?

	Ja	Nein

- Konnte es im Alter von 2 Jahren einfache Aufforderungen befolgen?

--	--

- Sprach das Kind im Alter von 2 Jahren einzelne Worte?

--	--

- Konnte es einfache Zweiwortsätze im Alter von 3 Jahren bilden?

--	--

- Sprach das Kind im Alter von 4 Jahren deutlich genug, um von fremden Personen verstanden zu werden?

--	--

- **Sprachstörungen:**

- Hat es jemals Sprachschwierigkeiten gegeben wie zu lange andauernde Kindersprache, Stammeln, Lispeln, Stottern?

	Ja	Nein

- Wenn ja, welche? _____

- Wurden diese vom Kinderarzt bei der Vorsorgeuntersuchung festgestellt?

--	--
- Wenn ja, wann? _____

5. Kindergarten

- | | Ja | Nein |
|--|-----------|-------------|
| ○ Besuchte das Kind einen Kindergarten? | | |
| ○ Wenn ja, wie viele Jahre? | | |
| ○ Wurden Sie von der Kindergärtnerin auf Besonderheiten in der Entwicklung angesprochen? | | |
| ○ Wenn ja, welche? | | |

-
- Falls das Kind keinen Kindergarten besuchte, warum nicht?
-

6. Schule

- | | Ja | Nein |
|--|-----------|-------------|
| ○ Wurde das Kind termingerecht eingeschult? | | |
| ○ Wann war die Einschulung (Jahr)? | | |
| ○ Wurde das Kind bereits einmal (mehrmals) von der Einschulung zurückgestellt? | | |
| ○ Wenn ja, wie oft, wann und weshalb? _____ | | |

-
- Welche Schulart besucht das Kind? _____
 - Hat es eine besondere bzw. zusätzliche Art der Beschulung (z.B. Integrationskind, Lernförderung, Nachhilfe)?

--	--
 - Wenn ja, welche? _____

- Hat das Kind bereits einmal eine Klasse wiederholen müssen?

--	--

- Wie waren die Halbjahres-Zeugnisnoten in Deutsch, Rechnen und Sport

○ in der 4. Grundschulklasse			
○ in der 5. Klasse?			

7. Verhalten

- Bitte beurteilen Sie, ob folgende Verhaltensweisen bei ihrem Kind in den letzten 6 Monaten auftraten

- trifft genau so zu mit 2
- trifft etwas oder teilweise zu mit 1
- wenn es für Ihr Kind nicht zutrifft mit 0

- | | 0 | 1 | 2 |
|--|----------|----------|----------|
| ○ Das Kind hat Wutausbrüche oder ein hitziges Temperament | | | |
| ○ Es kann sich nicht konzentrieren und kann nicht lange aufpassen | | | |
| ○ Es kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv und nervös | | | |
| ○ Es ist unglücklich, traurig oder niedergeschlagen | | | |
| ○ Das Kind ist zu furchtsam oder ängstlich | | | |
| ○ Es wird viel von anderen Kindern gehänselt | | | |
| ○ Es zieht sich zurück und nimmt keinen Kontakt zu anderen auf | | | |

- Das Kind lügt, betrügt oder schwindelt

--	--	--
- Hat körperliche Beschwerden ohne bekannte körperliche Ursache

--	--	--
- Wenn ja, welche? _____

Ja Nein

- Wurden von den Lehrern Verhaltensauffälligkeiten beobachtet?

--	--
- Wenn ja, welche? _____

8. Krankheiten und Unfälle

Wie viel mal pro Jahr?

- Wie oft erkrankte das Kind als Kleinkind?

0-3	4-5	>6
-----	-----	----
- Wie häufig erkrankte es im letzten Jahr?

0-3	4-5	>6
-----	-----	----
- Erkrankte das Kind in der frühen Kindheit oder im Schulalter häufig an:

○ Infekte d. o. Luftwege	○ Epilepsie
○ Bronchitis	○ Herz, Kreislaufstörung
○ Hauterkrankungen	○ Harnwege/Niere
○ Allergien/Asthma	○ Sonstige:

- Machte es eine der folgenden Kinderkrankheiten durch?

○ Masern	○ Mumps	○ Röteln
○ Scharlach	○ Keuchhusten	○ Windpocken

- Hatte es jemals einen Unfall, der von einem Arzt behandelt werden musste (z.B. Sturz, Bruch, Verbrennung oder ähnliches)?

--	--
- Hatte das Kind jemals Krämpfe?

--	--
- War es jemals im Krankenhaus?

--	--
- Wenn ja, warum, wie häufig und wie lange? _____

Ja Nein

- Wurde es jemals einem Facharzt vorgestellt

--	--
- Wenn ja, welchem Arzt? _____

- Welche Diagnose erhielten Sie? _____

- Wie ist der Schlaf des Kindes?

gut	schlecht
-----	----------

9. Therapien

- Hat Ihr Kind jemals eine spezielle Förderung erhalten?

Krankengymnastik
Ergotherapie
Logopädie
Sonstige:

- Wenn ja: warum, wie häufig und wie lange?

- Haben Sie jemals eine Erziehungsberatungsstelle wegen Ihres Kindes in Anspruch genommen?
- Hat ihr Kind jemals Psychotherapie erhalten?
- Wenn ja: warum, wie häufig und wie lange?

Ja	Nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Sonstiges

- Gibt es andere Besonderheiten an der Entwicklung ihres Kindes, die Ihnen wichtig erscheinen?

11. Sozialstatus der Familie

- Leben die Eltern zusammen?
- Wenn nein, bei wem lebt das Kind?

Ja	Nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Alter, Schulabschluss, Berufsausbildung und derzeit ausgeübter Beruf der Mutter?

- Alter, Schulabschluss, Berufsausbildung und derzeit ausgeübter Beruf des Vaters?

- Anzahl, Alter, Schul- bzw. Berufsart der Geschwister?

- Wie sind die wirtschaftlichen Verhältnisse der Familie?

<input type="checkbox"/>	gut	<input type="checkbox"/>	befriedigend	<input type="checkbox"/>	schlecht
--------------------------	-----	--------------------------	--------------	--------------------------	----------

- Wie viel Wohnfläche steht der Familie zur Verfügung?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	m ²	<input type="checkbox"/>	Zimmer
--------------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	--------

- **Einverständniserklärung:**

Hier noch mal darum bitten, die Einverständniserklärung für die Gesundheitsämter zurückzuschicken.

Literatur:

Döpfner, M., Schmeck, K., Berner, W. (1994). Handbuch: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Child Behavior Checklist (CBCL). Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.

Frey, J. H., Kunz, G., Lüschen, G. (1990). Telefonumfragen in der Sozialforschung. Opladen: Westdeutscher Verlag.

Glatzel, I. Anamnesebogen zur Einschulungsuntersuchung bzw. Untersuchung der 5. und 8. Klassen. Wiesbaden: Gesundheitsamt.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H.(1993). International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death (ICD-10).WHO. Stuttgart: Hans Huber.

Kemmler, L. (1974). Die Anamnese in der Erziehungsberatung. Stuttgart: Hans Huber.

Kinderuntersuchungsheft des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Filderstadt: Verlagsgesellschaft W. E. Weinmann mbH.