

**Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)**

**Neue Methode zur Überwachung bei  
intrauteriner Wachstumsrestriktion:  
Phasengleichgerichtete Signalmittelung der  
fetalen Herzfrequenz**

**Silvia Martina Lobmaier**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. K.-Th. M. Schneider  
2. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 30.08.2011 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 01.02.2012 angenommen.

*für meine Familie*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Methodik .....</b>	<b>12</b>
2.1 Patientenrekrutierung.....	12
2.2 CTG- Analyse nach Dawes/Redman .....	13
2.2.1 Berechnung der Langzeitvariation .....	14
2.2.2 Berechnung der Kurzzeitvariation .....	14
2.3 Phasengleichgerichtete Signalmittelung .....	14
2.3.1 Definition und Auswahl der Ankerpunkte .....	15
2.3.2 Definition der Tachogramme.....	17
2.3.3 Phasengleichrichtung und Signalmittelung .....	18
2.3.4 Quantifizierung der PRSA-Kurve mittels Berechnung der mittleren Akzelerationskapazität (AAC) .....	19
2.4 Auswertung .....	20
2.4.1 Implementierung der Oxford-Daten.....	20
2.4.2 Statistische Auswertung.....	20
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
3.1 Patienten.....	22
3.2 Analyse mittels PRSA .....	25
3.3 Berechnung der optimalen cut-off Werte.....	27
3.4 Statistischer Vergleich von Dawes/Redman (STV) und PRSA (AAC).....	29
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>33</b>
4.1 Technik .....	34
4.2 Einflussfaktoren auf die fetale Herzfrequenz.....	34
4.3 STV cut-off-Wert .....	36
4.4 Studienlage zur intrauterinen Wachstumsrestriktion .....	37
4.5 Ausblick.....	40
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>42</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>51</b>

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>53</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>57</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AAC	Mittlere Akzelerationskapazität
Abb.	Abbildung
BBP	Biophysikalisches Profil
CTG	Kardiotokographie
EDF	Enddiastolischer Fluss
EKG	Elektrokardiogramm
FHF	Fetale Herzfrequenz
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
LTV	Long term variation, Langzeitvariation
ms	Millisekunden
PIV	Pulsatility index for veins, venöser Pulsatilitätsindex
PRSA	Phase-rectified signal averaging, phasengleichgerichtete Signalmittelung
RI	Resistance Index, Widerstand
s	Sekunden
SGA	Small for gestational age, zu klein für das Gestationsalter
spm	Schläge pro Minute
SSL	Scheitel-/Steißlänge
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	Short term variation, Kurzzeitvariation
Tab.	Tabelle
V.	Vena

## 1 Einleitung

Einer von zehn Feten ist definitionsgemäß „small for gestational age“- SGA. Etwa die Hälfte von diesen zeigt eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) mit den Gefahren der Hypoxämie und bleibenden neurologischen Schäden (Schneider et al. 2008). Es hat sich gezeigt, dass 52 % aller Totgeburten mit IUGR assoziiert und 10 % der Perinatalsterblichkeit auf IUGR zurückzuführen sind (Mandrizzato et al. 2008).

Wachstumsretardierte Feten können im Gegensatz zu SGA-Feten ihr Wachstumspotential nicht vollständig ausschöpfen. Um dies zu erfassen, ist das Entscheidende bei der Diagnosesicherung der IUGR die exakte Bestimmung des Schwangerschaftsalters über Messung der SSL in der Frühschwangerschaft (Schneider et al. 2008, S.75). Darüber können bei Ultraschallverlaufskontrollen diejenigen Feten identifiziert werden, die ihr optimales Wachstumspotential nicht ausnutzen konnten (Mandrizzato et al. 2008). Auch die Dopplersonographie scheint bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle zu spielen. Eine pathologische Biometrie bei unauffälliger Dopplersonographie spricht für eine SGA-, bei pathologischer Dopplersonographie für eine IUGR-Situation (Schneider et al. 2006, S. 534).

Hauptursache der IUGR ist eine chronische Versorgungsstörung (Plazentainuffizienz), meist aufgrund zu geringer uteroplazentarer Durchblutung beziehungsweise Plazentainfarkte (Alberry et al. 2007, Mandrizzato et al. 2008). Aber auch intrinsische (Chromosomenanomalien) und extrinsische (virale Infektionen, Toxine, Strahlen) Schädigungen des für die Wachstumskontrolle verantwortlichen Genmaterials können dafür verantwortlich sein (Schneider et al. 2006, S.524-28).

Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion sind aufgrund der anspruchsvollen Diagnostik und wegen des Managements eine Herausforderung sowohl für den Geburtshelfer als auch für den Neonatologen. Das Krankheitsbild erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Es ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes Risiko an perinataler Morbidität und Mortalität sowie Langzeitschäden (Alberry et al. 2007). Die Hauptkomplikation stellt eine chronische Hypoxämie dar. Da-

her muss eine Einstufung des Schweregrads erfolgen, um den optimalen Entbindungszeitpunkt festzulegen. Dies ist jedoch nach wie vor schwierig, und das optimale Management konnte bisher noch nicht festgelegt werden. Gerade bei IUGR in frühen Schwangerschaftswochen ist eine genaue Abwägung zwischen den Problemen der Frühgeburtlichkeit und den krankheitsassoziierten Folgeerscheinungen, im schlimmsten Fall dem intrauterinen Fruchttod, erforderlich. Eine späte Entbindung erhöht das Hypoxierisiko und kann die Gehirnentwicklung beeinträchtigen, wohingegen die frühe Entbindung die Gefahr der Frühgeburtlichkeit - assoziiert mit dem Risiko einer Zerebralparese - birgt (Gaudier et al. 1994). Studien haben gezeigt, dass wachstumsrestringierte Feten im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie sowie für einen gestörten Glukose-Insulin Stoffwechsel aufweisen (Godfrey et al. 2000, Barker et al. 1993).

Zur Überwachung der IUGR sind folgende Methoden etabliert: Das biophysikalische Profil nach Manning (Tabelle 1), konventionelle Kardiotokographie (CTG) mit den verschiedenen Parametern der fetalen Herzfrequenz (FHF) (Tabelle 2), Dopplersonographie und zuletzt das computerisierte CTG mit Berechnung der Kurzzeitvariation (STV) (Abbildung 1). Noch ist unklar, welche Methode am besten geeignet ist, Spätschäden, z.B. intrauterinen Fruchttod oder perinatale Mortalität und Morbidität, vorherzusagen und somit verhindern zu können.

Tabelle 1: Biophysikalisches Profil (Nach Manning et al. 1996)

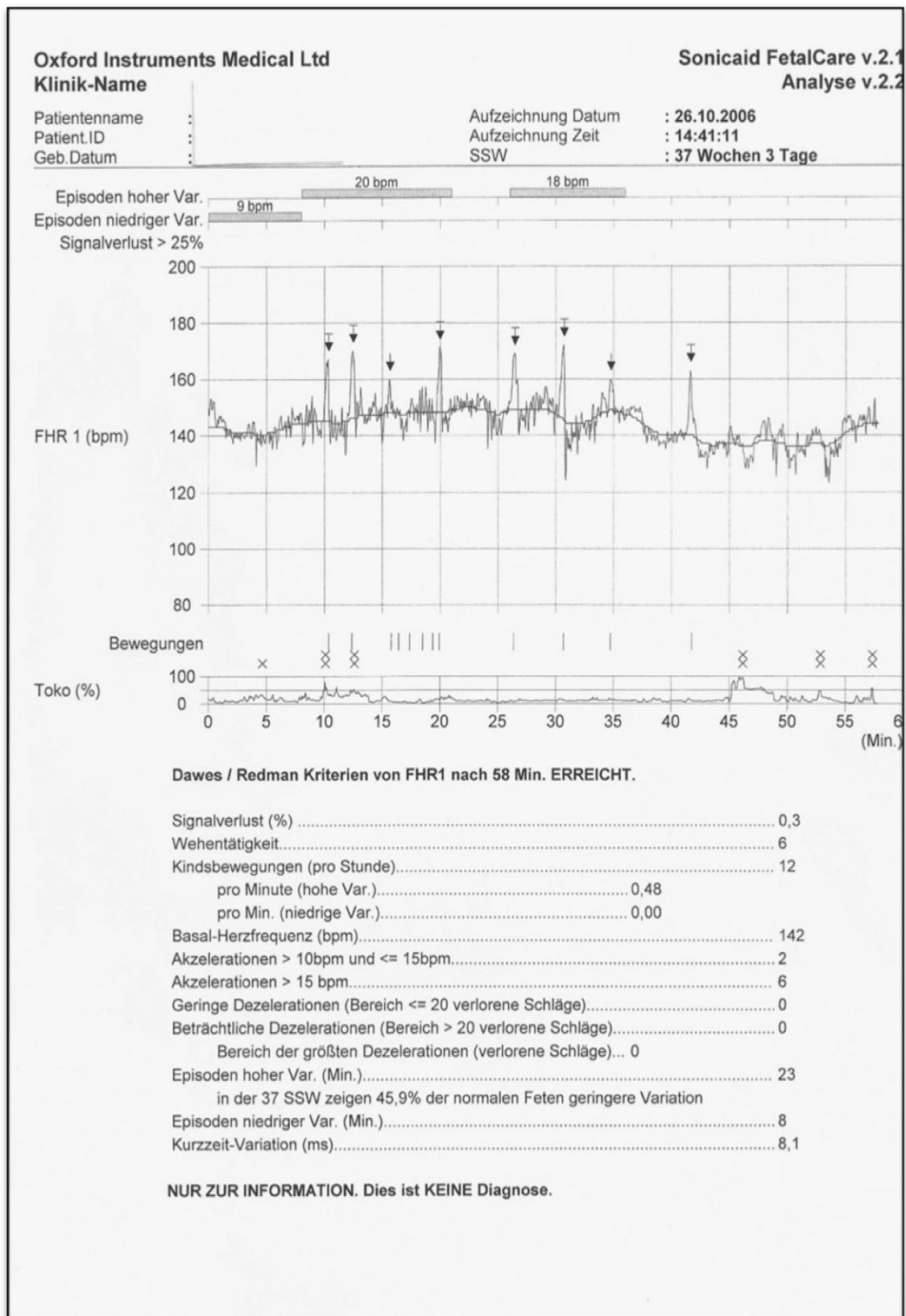
Untersuchungsparameter	Score 2	Score 0
Fetale Atembewegungen	Mind. 30 s anhaltende Atembewegungen innerhalb von 30 min Beobachtungszeit	< 30 s anhaltende Atembewegungen innerhalb von 30 min Beobachtungszeit
Fetale Körperbewegungen	Mind. 3 große Körperbewegungen innerhalb von 30 min Beobachtungszeit	< 3 große Körperbewegungen innerhalb von 30 min Beobachtungszeit
Fetaler Muskeltonus	Mind. 1 Extremitäten-Beuge-Streck-Beuge-Bewegung	Fetus in Extensionsstellung
Fetale Reaktivität	Mind. 2 FHF-Akzelerationen > 15 spm, >15 s innerhalb von 20 min Beobachtungszeit	0 FHF-Akzelerationen > 15 spm, > 15 s innerhalb von 20 min Beobachtungszeit
Fruchtwassermenge	Mind. 1 cm Fruchtwassernische in 2 vertikalen Ebenen	< 1 cm Fruchtwassernische in 2 vertikalen Ebenen

Tabelle 2: Bewertung der Einzel-Parameter der FHF (modifiziert n. FIGO und RCOG)

Parameter	Grundfrequenz (spm)	Bandbreite (spm)	Dezelerationen	Akzelerationen
Normal	110-150	≥ 5	keine	vorhanden, sporadisch
Suspekt	100-109 151-170	< 5 ≥ 40 min > 25	frühe / variable Dez. einzelne verlängerte Dez. bis 3 min	vorhanden, periodisch (mit jeder Wehe)
Pathologisch	<100 >170 sinusoidal	< 5 ≥ 90 min	atypische variable Dez. späte Dez. einzelne verlängerte Dez. > 3 min	fehlen > 40 min. (Bedeutung noch unklar)



Abbildung 1: Bericht einer Analyse nach Dawes/Redman



Ein wichtiger Parameter des computerisierten CTG ist die Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität. Änderungen sind komplex zu beurteilen. Etwa ein Verlust der Kurzzeitvariabilität spiegelt meist eingeschränkte fetale Reaktivität wider und kann auf fetalen Distress hindeuten (Hecher et al. 1997, Henson et al. 1984). Man muss beachten, dass die Herzfrequenzvariabilität sowohl vom Gestationsalter - mit fortgeschrittener Reifung nimmt die fetale Herzfrequenzvariabilität zu (Visser et al. 1981) - als auch von zyklischen Veränderungen des fetalen Zustand über den Tag hinweg abhängig ist (Dawes et al. 1982, Dawes et al. 1985, Henson et al. 1984, Serra et al. 2009). Es wurde aber auch gezeigt, dass wachstumsrestringierte Feten eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität unabhängig vom fetalen Zustand besitzen (Henson et al. 1984).

Ab etwa der 16. SSW wird der fetale Herzschlag durch das autonome Nervensystem reguliert. Zunächst überwiegt der Sympathikus, ab der 18. SSW wird die FHF durch Innervierung mit parasympathischen Nervenfasern verlangsamt - zum ersten Mal tritt eine Herzfrequenzvariabilität auf, erst in Form der Kurzzeitvariation, dann in Form der Langzeitvariation (LTV) (Manning S. 15-18). Manning geht eher davon aus, dass der Parasympathikus für die Entwicklung der STV und LTV verantwortlich ist, ein neueres Experiment an Schaffeten zeigt, dass Sympathikus und Vagus gleichermaßen die Kurz- und Langzeitvariation beeinflussen (Jensen et al. 2009).

Die fetale Herzfrequenz fällt von der 24. SSW bis zum Entbindungstermin hin ab (Serra et al. 2009). Außerdem überwiegen vor der 30. SSW Dezelerationen, wohingegen sich das nach der 30. SSW ändert und mehr Akzelerationen vorhanden sind, was wahrscheinlich die Reifung der kardialen Innervierung widerspiegelt. Akzelerationen sind ein Zeichen fetalen Wohlbefindens (Visser et al. 1981, Lee et al. 1976, Visser et al. 1977, Flynn et al. 1977).

Die visuelle Interpretation des CTGs unterliegt trotz Einführung diverser Score-Systeme einer großen Inter- und Intra-Observer-Variabilität (Street et al. 1991). Vor allem hohe Signalverluste, die mit dem bloßen Auge nicht angemessen quantifiziert werden können, führen zu einem ernststen Informationsverlust (Dawes et al.). Daher wurden in den letzten Jahrzehnten computerisierte CTG-Analysen entwickelt, deren Vorteil in einer standardisierten Anwendung eines Beurteilungsschemas sowie in der Analyse visuell nicht erfassbarer Parameter,

wie etwa der Kurzzeitvariation, liegt (Dawes et al. 1981). Die Kurzzeitvariation ist ein zuverlässiger Prädiktor des fetalen Outcomes und laut Dawes ein besseres Maß für fetales Wohlbefinden als etwa Flussgeschwindigkeitsmessungen der A. umbilicalis (Dawes et al. 1992). Dies ist die Basis dieser Arbeit, in welcher wir nun die etablierte Kurzzeitvariation mit einer neuen Methode - der phasengleichgerichteten Signalmittelung (phase-rectified signal averaging, PRSA) - im Rahmen einer prospektiven Studie vergleichen.

Die PRSA dient zur Beurteilung der dynamischen Kapazität des fetalen autonomen Nervensystems, vor allem der sympathischen Bahnen. Dies ist eine Methode, die in der Erwachsenenkardiologie erforscht wurde und, z.B. bei Postinfarktpatienten auf Elektrokardiogramm- (EKG) Aufzeichnungen angewandt, die Mortalität besser vorhersagt als die bisherigen Methoden, einschließlich des Goldstandards der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Bauer et al. 2006a). PRSA ist ein komplexes Verfahren und dient der Analyse periodischer und quasi-periodischer Biosignale, wie etwa die Herzfrequenz oder EKG-Signale. Interne und externe Störfaktoren beeinflussen das periodische Verhalten von Systemen, was eine Analyse anhand konventioneller Methoden schwierig oder gar unmöglich macht. PRSA filtert Artefakte, Rauschen und Nicht-Periodizitäten aus dem Signal, daher ist sie widerstandsfähig gegen Störfaktoren (Bauer et al. 2006a, Bauer et al. 2006b). PRSA wurde retrospektiv in einer Pilotstudie getestet, die gezeigt hat, dass hiermit genauer zwischen wachstumsretardierten und gesunden Feten diskriminiert werden kann als mittels Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman (Huhn, Lobmaier et al. 2011).

Dies soll nun anhand der Beobachtungsstudie validiert werden, und somit gezeigt werden, dass PRSA ein besseres Verfahren zur Herzfrequenzanalyse bei wachstumsretardierten Feten ist als die etablierte Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman.

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenrekrutierung

In einer prospektiven Studie wurden von April 2005 bis August 2008 bei 39 Müttern mit IUGR Feten ab Zeitpunkt der stat. Aufnahme täglich CTG-Aufzeichnungen mittels Oxford-CTG von einer Stunde durchgeführt, sowie arterielle und venöse Doppleruntersuchungen der folgenden Gefäße: A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus, V. umbilicalis in mindestens zweitägigem Abstand. Bei einer Kontrollgruppe von 48 Müttern mit gesunden Feten wurde einmalig in etwa der gleichen Schwangerschaftswoche ebenfalls eine CTG-Aufzeichnung von einer Stunde mit dem Oxford-Sonicaid-Gerät durchgeführt, sowie Dopplermessungen zumindest der A. umbilicalis.

Es gab folgende Einschlusskriterien:

1. Alter der Frauen zwischen 15-45 Jahren
2. Gestationsalter bei CTG Aufzeichnung zwischen der 24. und 40. vollendeten Schwangerschaftswoche
3. Einlingsschwangerschaften
4. Keine Fehlbildungen oder bekannte Chromosomenanomalien
5. Schätzwicht > 500 Gramm.

In die Gruppe der wachstumsretardierten Feten galten folgende Kriterien zur Rekrutierung:

1. Schätzwicht unter der 10. Perzentile
2. Mindestens pathologisches Flussmuster der A. umbilicalis (RI > 95. P.).

Ausschlusskriterien waren:

1. Mehrlingsgraviditäten
2. Unmittelbar bevorstehende Geburt
3. Jegliche offensichtliche strukturelle Fehlbildung oder Chromosomenanomalie.

Die 87 Kardiotokogramme wurden mit dem Oxford Instruments Gerät aufgezeichnet. In der Kontrollgruppe fand eine einmalige CTG-Aufzeichnung von 60 Minuten statt. Diese Patientinnen wurden entsprechend den Schwangerschaftswochen der IUGR- Gruppe ausgewählt. Bei den Patientinnen der IUGR- Gruppe wurden meist ein Mal täglich bis zum Entbindungszeitpunkt CTG-Aufzeichnungen mit dem Oxford Instruments Gerät durchgeführt. Die CTGs wurden mit der Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman ausgewertet um die Kurzzeitvariation (short term variation, STV) zu erhalten, sowie mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung.

## **2.2 CTG- Analyse nach Dawes/Redman**

Die Analyse nach Dawes/Redman erfolgt anhand des computergestützten Sonicaid FetalCare-Programms, das Nachfolgemodell von Sonicaid System 8000 und 8002.

Dabei wird eine Minute einer CTG- Aufzeichnung in 16 gleich lange Epochen von je 3,75 Sekunden aufgeteilt. Dann wird die durchschnittliche fetale Herzfrequenz für jede Epoche sowohl in Schläge pro Minute als auch als Pulsintervall in Millisekunden angegeben. Jede Epoche enthält sieben bis zehn fetale Herzschläge, beziehungsweise sechs bis neun Pulsintervalle. Zum Beispiel entspricht eine fetale Herzfrequenz von 120 spm einer Länge eines Pulsintervalls von 500 ms. Das mittlere Pulsintervall einer jeden Epoche geht in die Analyse ein. Die erste Analyse erfolgt nach den ersten zehn Minuten und wird dann alle zwei Minuten wiederholt. Es wird eine Basallinie durch die Herzfrequenzkurve gelegt, um Akzelerationen und Dezelerationen zu identifizieren. (Dawes et al. 1981, Dawes et al. 1982, Street et al. 1991, Pardey et al. 2002).

Es können verschiedene Parameter berechnet werden. Zunächst wurde die Langzeitvariation (LTV) entwickelt, später die Kurzzeitvariation (STV). Als besonders bedeutsam zur Beurteilung des Reizleitungssystems gefährdeter Feten hat sich die STV gezeigt. Eine niedrige STV korreliert mit der Entwicklung einer metabolischen Azidose und intrauterinem Fruchttod (Street et al. 1991).

### **2.2.1 Berechnung der Langzeitvariation**

Zur Berechnung der LTV wird die Differenz des minimalen und maximalen Epochen-Pulsintervalls je Minute errechnet. Diese Ein-Minuten-Werte werden über die gesamte CTG-Aufzeichnung berechnet. Der Durchschnitt der Ein-Minuten Werte entspricht der Langzeitvariation. Es gehen ausschließlich Episoden hoher Variation in die Berechnung ein (Street et al. 1991).

### **2.2.2 Berechnung der Kurzzeitvariation**

Zu ihrer Berechnung wird im Oxford-System zuerst die Epochen-zu-Epochen-Variation ausgerechnet, somit die Differenz gemittelter Pulsintervalle für benachbarte Epochen. Von diesen Pulsintervallunterschieden wird dann über eine Minute der Mittelwert gebildet. Diese Ein-Minuten-Mittelwerte werden dann über die gesamte CTG-Aufzeichnung gemittelt. Somit erhält man die STV in ms (Pardey et al. 2002). Vorteil: Diese Mittelung wird durchgeführt um eher jeder Minute als jeder Epoche eine gleiche Gewichtung zukommen zu lassen. Denn der Signalverlust ist höher während Episoden hoher Herzfrequenzvariation, somit ist die Anzahl an „gültigen“ Epochen weniger als während Episoden niedriger Variation, in denen der Signalverlust niedriger ist (Dawes 1981 et al. S. 49). Das würde die STV in Richtung niedrige Variation beeinflussen, falls alle Epochen in einem einzigen Schritt gemittelt würden. Kurz- und Langzeitvariation korrelieren miteinander (Street et al. 1991).

## **2.3 Phasengleichgerichtete Signalmittelung**

Die Methode der PRSA ist eine effiziente Technik um Signale eines dynamischen Systems mit quasiperiodischen Schwingungen zu analysieren. Ursprüngliche Anwendung fand diese Methode bei Langzeit-EKG-Aufzeichnungen in der Erwachsenenkardiologie. Dort wurde gezeigt, dass die Dezelerationskapazität mit dem Outcome von Postinfarktpatienten korreliert (Kantelhardt et al. 2007, Bauer et al. 2006a, Bauer et al. 2006b, Schumann et al. 2008). In der fetalen Kardiologie erscheint uns die Akzelerationskapazität der interessantere Parameter. Dies wurde bereits in einer Pilotstudie untersucht, die zeigte, dass die Akzelerationskapazität besser als die STV zwischen gesunden und wachstumsrestringierten Feten unterscheidet (Huhn, Lobmaier et al. 2011).

Das menschliche, und somit auch das fetale Kreislaufsystem reagieren auf interne Regulationsmechanismen, wobei in frühen Schwangerschaftswochen die sympathische Wirkung überwiegt und erst mit Ausreifung des Nerven- und Reizleitungssystems der Parasympathikus ein Gegengewicht darstellt. Somit kann es bei Erkrankungen, bei denen das Kreislaufsystem beeinträchtigt wird, nützlich sein die Herzschlagvariabilität, welche von Sympathikus und Parasympathikus geregelt wird, zu beobachten, um eine Gefährdung zu erkennen. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität scheint ein eher später Hinweis auf fetale Gefährdung zu sein. Sie wird meist erst beim Auftreten von Dezelerationen pathologisch und geht dann fast immer mit einer Azidose einher (Snijders et al. 1991, Ribbert et al. 1991, Visser et al. 1990).

PRSA filtert Artefakte, Signalrauschen und Nicht-Periodizität heraus, indem periodische und quasi-periodische Signalanteile in Phase gebracht werden. Wir betrachten ein Signal  $X = (x_i), i = 1, \dots, N$ , welches außer periodischem Verhalten auch Nicht-Periodizitäten aufweist. Dies können z.B. Zeitintervalle aufeinanderfolgender Herzschläge eines CTG Signals sein. Zur Auswahl der periodischen Signalanteile müssen bestimmte Signaleigenschaften des CTGs ausgewählt werden.

### 2.3.1 Definition und Auswahl der Ankerpunkte

Der erste Schritt ist die Definition und Auswahl so genannter Ankerpunkte anhand bestimmter Filtereigenschaften. Dies können Herzfrequenzzunahmen (bzw. -abnahmen) sein. Es werden Durchschnitte von  $T$  Werten eines Zeitintervalls vor und nach jedem „Ankerpunkt-Kandidat“  $x_i$  verglichen. Im Falle einer Herzfrequenzzunahme (bzw. -abnahme) kann der „Ankerpunkt-Kandidat“ als Ankerpunkt definiert werden. Mit dieser Auswahl verfährt man über das gesamte Signal. Jeder einzelne Herzfrequenzwert wird als „Ankerpunkt-Kandidat“ geprüft (Abb. 2). Typischerweise werden ein Drittel bis die Hälfte aller Punkte des Zeitsignals Ankerpunkte. Formel für die Filterbedingung Herzfrequenzzunahme:

$$\sum_{j=0}^{T-1} x_{i+j} > \sum_{j=1}^T x_{i-j} \quad T \text{ entspricht der Filterlänge. Sie ist in unserem Beispiel (Abb. 2)}$$

$T = 5$ .  $x_i$  stellt den zu prüfenden „Ankerpunkt-Kandidaten“ dar.

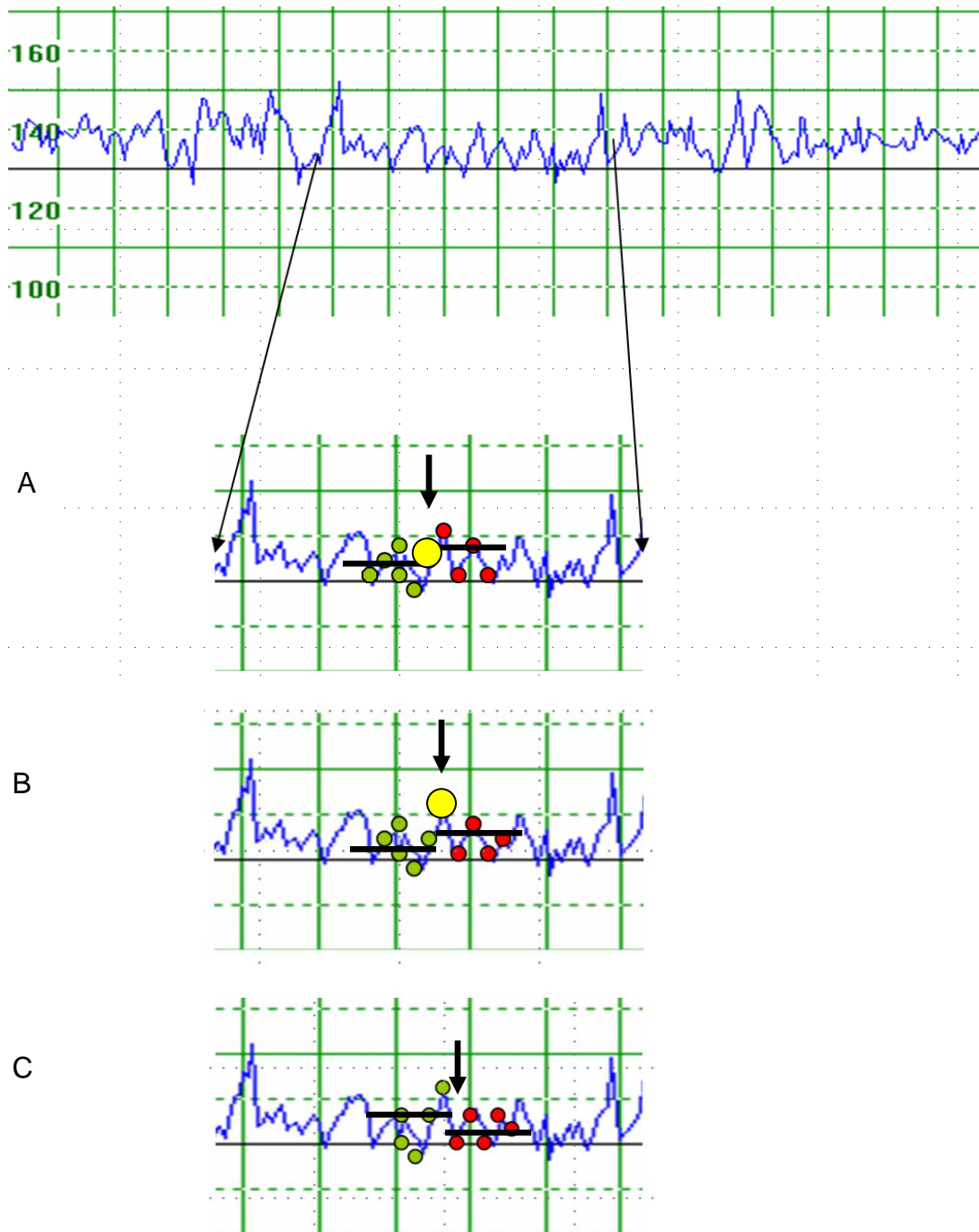


Abbildung 2: Definition der Ankerpunkte

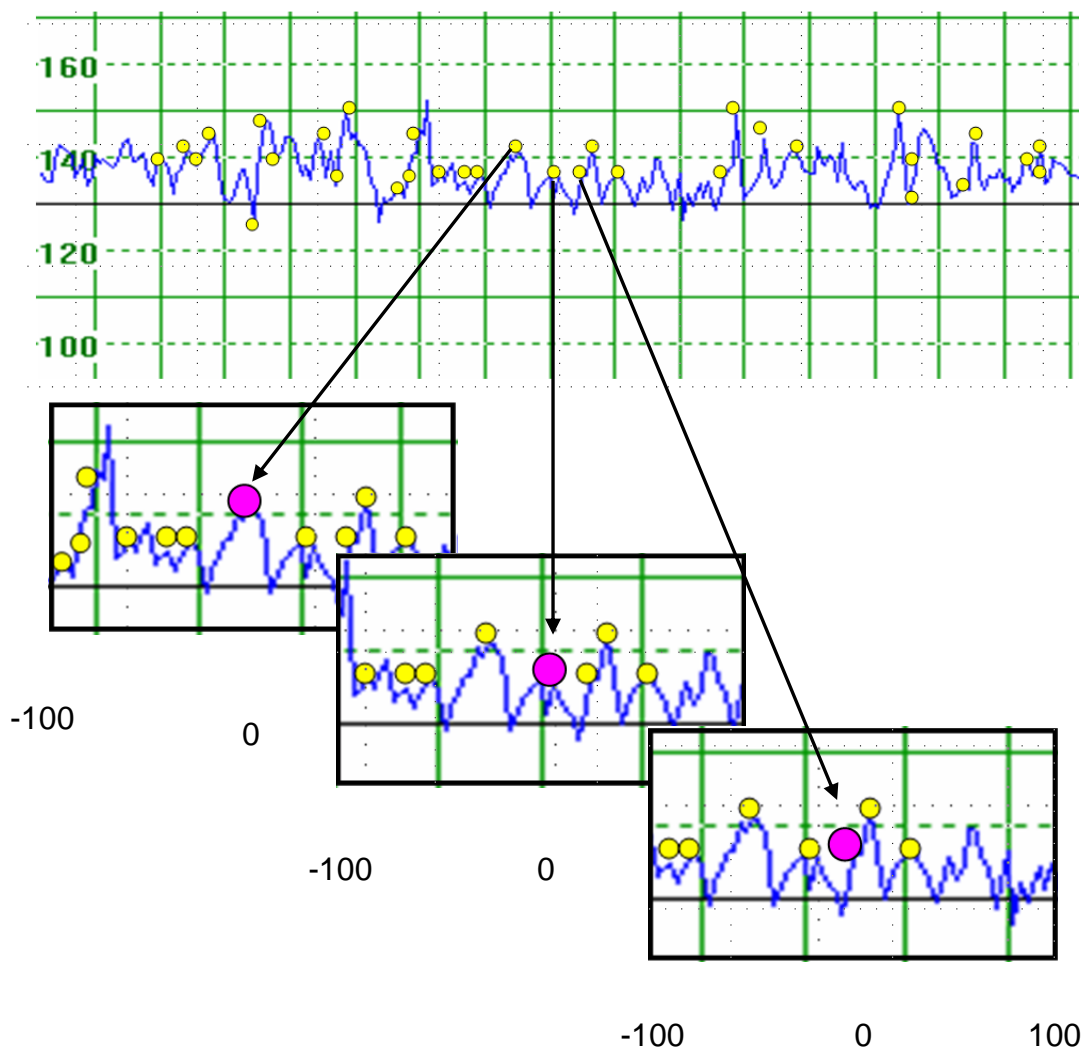
Dargestellt wird ein Ausschnitt eines Kardiotokogramms. Es werden  $T$  Herzfrequenzwerte ( $T=5$ ) vor (grün) mit  $T$  Herzfrequenzwerten nach (rot) jedem „Ankerpunkt-Kandidat“ (Pfeil) verglichen. Die Filterbedingung ist eine Herzfrequenzzunahme. Man prüft so jeden einzelnen Herzfrequenzwert (A, B und C). In (A) und (B) ist die Filterbedingung erfüllt und es werden Ankerpunkte gesetzt (gelber Punkt). (C) zeigt eine Abnahme der Herzfrequenz um den „Ankerpunkt-Kandidat“ herum. Dieser Punkt wird von der Analyse ausgeschlossen.



### 2.3.2 Definition der Tachogramme

Der zweite Schritt ist die Definition eines bestimmten Zeitfensters (Tachogramm) um jeden einzelnen Ankerpunkt herum-  $L$  Herzfrequenzwerte vor und  $L$  Herzfrequenzwerte nach dem Ankerpunkt. Somit entspricht die Länge der Einzeltachogramme  $2L$ . Da viele Ankerpunkte benachbart zum Nächsten liegen, überlappen die Tachogramme typischerweise. Der Parameter  $L$  (Fensterlänge) sollte größer gewählt werden als der erwartete Zeitzusammenhang der Periodizitäten. Er muss länger sein als die Dauer der kleinsten Oszillation, die erfasst werden soll. In Abb. 3 wurde eine Fensterlänge  $L=100s$  verwendet.

$x_{i_v-L}, x_{i_v-L+1}, \dots, x_{i_v}, \dots, x_{i_v+L-2}, x_{i_v+L-1}$  Punkte des jeweiligen Tachogramms ( $v$ ),  $x_{i_v}$  Ankerpunkte mit  $v = 1, \dots, M$ , ( $v =$  Nummer des Tachogramms),  $L =$  Fensterlänge



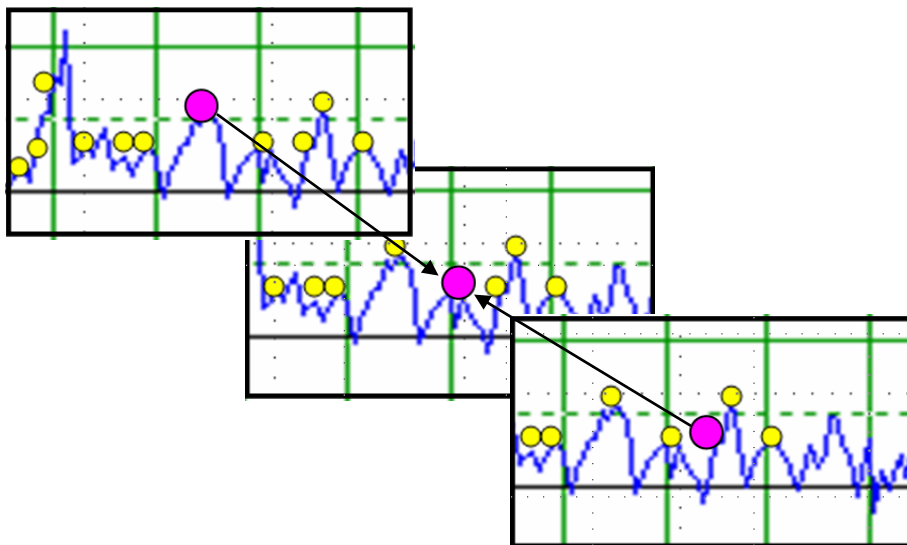
*Abbildung 3: Definition der Tachogramme*

*Darstellung von beispielhaft drei Tachogrammen jeweils benachbarter Ankerpunkte für die Fensterlänge  $L=100s$ . Ein Tachogramm besteht aus zwei Fensterlängen, somit ist ein Tachogramm 200 Sekunden lang.*

### 2.3.3 Phasengleichrichtung und Signalmittelung

Im dritten Schritt werden die Tachogramme in Phase gebracht, das heißt, alle Einzeltachogramme werden übereinandergelegt und so ausgerichtet, dass die jeweiligen Ankerpunkte genau in der Mitte sind (Abb.4, Abb.5A).

Zuletzt werden die Einzeltachogramme gemittelt. Dadurch werden nicht-periodische Elemente eliminiert und lediglich Ereignisse mit einem gleichphasigen Verhältnis zum Ankerpunkt, das bedeutet, alle Periodizitäten und Quasi-Periodizitäten „überleben“ dieses Prozedere. In der unmittelbaren Umgebung des zentralen Ankerpunkts befinden sich nun sämtliche Phasen, die eine Herzfrequenzzunahme aufweisen (Abb. 5B).



*Abbildung 4: Phasengleichrichtung der Tachogramme*

*Die Tachogramme werden zentral am Ankerpunkt übereinandergelegt.*

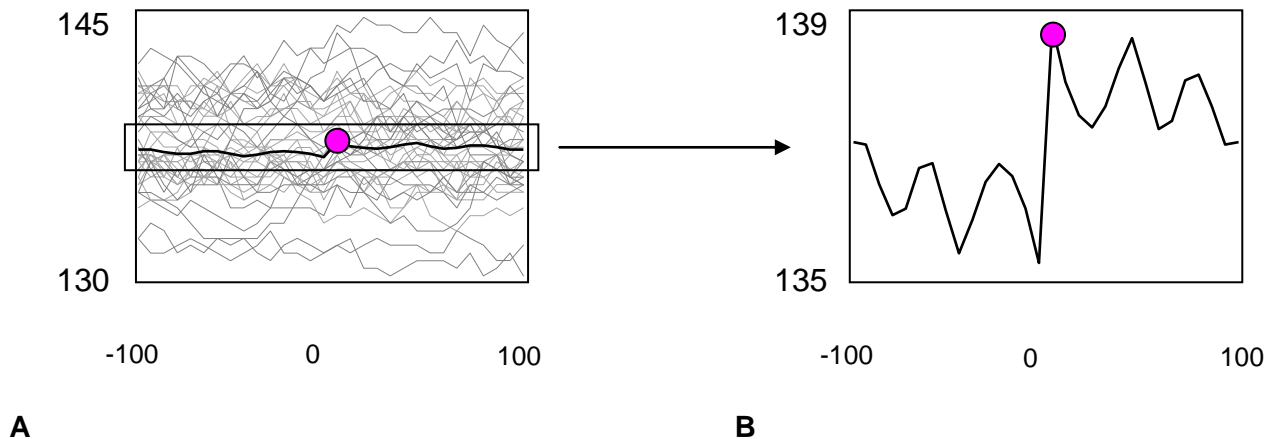


Abbildung 5: Phasengleichrichtung (A) und Signalmittelung (B)

In (A) werden alle Einzeltachogramme zentral am Ankerpunkt (rosa Punkt) ausgerichtet und übereinandergelegt. Sämtliche Einzeltachogramme werden gemittelt. Das signalgemittelte Tachogramm wird in (B) vergrößert dargestellt.

### 2.3.4 Quantifizierung der PRSA-Kurve mittels Berechnung der mittleren Akzelerationskapazität (AAC)

Im Zentrum des signalgemittelten Tachogramms befinden sich alle Herzschläge auf die hin eine Akzeleration (Dezeleration) folgt. Die zentrale Krümmung der Kurve (Abb. 6) symbolisiert die Kapazität des Herzens zu beschleunigen- sie charakterisiert die mittlere Akzelerationskapazität. Diese kann quantifiziert werden, indem man die zentrale Amplitude  $C(X)$  berechnet. Man nimmt die Differenz aus dem Mittelwert von  $X$  Werten der PRSA-Kurve nach dem Ankerpunkt ( $i=0$  bis  $i=X-1$ ) und aus dem Mittelwert von  $X$  Werten vor dem Ankerpunkt ( $i=-X$  bis  $i=-1$ ). Die zentrale Amplitude ist ein Maß für die komplette dynamische Kapazität des gesamten Systems.

$$\sum_{i=0}^{X-1} \overline{y(i)} - \sum_{i=-X}^{<0} \overline{y(i)} = AAC$$

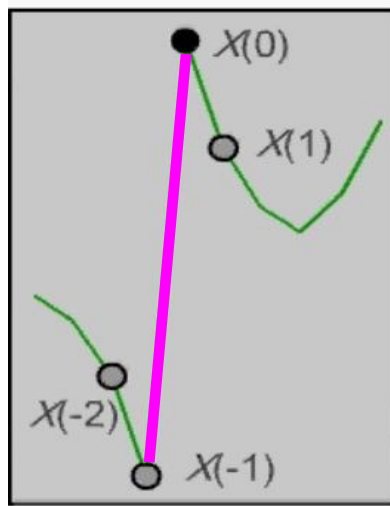


Abbildung 6: Zentrale Amplitude

Darstellung der zentralen Amplitude mit  $X=2$  Werten vor und nach dem Ankerpunkt

## 2.4 Auswertung

### 2.4.1 Implementierung der Oxford-Daten

Für die Analyse der Oxford-Rohdaten wurde das Programm libRASCH (Schneider et al. 2004) verwendet. Es ist eine im Hause entwickelte Methode, zum Lesen und Verarbeiten von Daten verschiedenen Formats.

### 2.4.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm SPSS (Version 16.0) für Windows XP angewendet. Zum Vergleich zwischen in nominalen Klassen aufgeteilten Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) benutzt. Kontinuierliche Größen sind mit dem Durchschnitt der Standardabweichung, beziehungsweise durch den Mittelwert, mit dem Median und mit der 25 % und 75 % Perzentile angegeben. Zum Vergleich quantitativer Merkmale wird der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für alle Analysen wird ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Receiver operator characteristic (ROC)-Kurven werden berechnet um die prognostische Stärke der Risikovariablen zu kalkulieren. Die

Beurteilung der ROC Kurven hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung erfolgt anhand des „area under the curve“ (AUC, Fläche unter der Kurve)-Wertes.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Alle 82 CTGs, die in die Auswertung eingingen, wurden nach der Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman analysiert, um die STV zu erhalten, sowie mit der PRSA-Methode, um die mittlere Akzelerationskapazität (AAC) zu erlangen.

Für die Auswertung wurde von den meist mehreren Kardiotokogrammen der wachstumsretardierten Gruppe dasjenige verwendet, welches geburtsnah (innerhalb sieben Tage vor Entbindung) und an Tagen mit besonders schlechten Dopplerwerten aufgezeichnet wurde.

Fünf von den 48 Frauen der Kontrollgruppe konnten nicht in die Studie mit eingeschlossen werden, weil sie schließlich nicht am Klinikum Rechts der Isar entbunden wurden und auch telefonisch nicht mehr für das follow-up erreichbar waren.

Um vergleichbare Kollektive zu erhalten, wurden zu den Fällen passende Kontrollen („Matched pairs“) gesucht. Berücksichtigt wurde dabei das Alter der Frauen, die Parität und das Gestationsalter bei den in die Auswertung eingehenden CTG-Aufzeichnungen (Tab. 3, Abb. 7).

Das Durchschnittsalter aller Frauen betrug sowohl in der wachstumsretardierten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe 31 Jahre (19-43 Jahre). Wir rekrutierten Frauen zwischen 26+0 und 38+3 Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt der CTG-Aufzeichnung, wobei der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 32+3, der IUGR-Gruppe bei 32+2 SSW lag. 79 % der Mütter der Kontrollgruppe waren Erstgebärende, 74% der Mütter wachstumsretardierter Feten (Tab. 3).

Tabelle 3: Daten der matched pairs

	Kontrolle (=43)	IUGR (=39)	t-Test
Mittleres Alter der Frauen in Jahren	31 (23-38)	31 (19-43)	p>0,99
Nullipara	34 (79%)	29 (74%)	p=0,61
Multipara	9 (20 %)	10 (25%)	
Gestationsalter in SSW bei CTG-Aufzeichnung	32+3 (26+0 - 38+1)	32+2 (26+3 - 38+3)	p=0,91

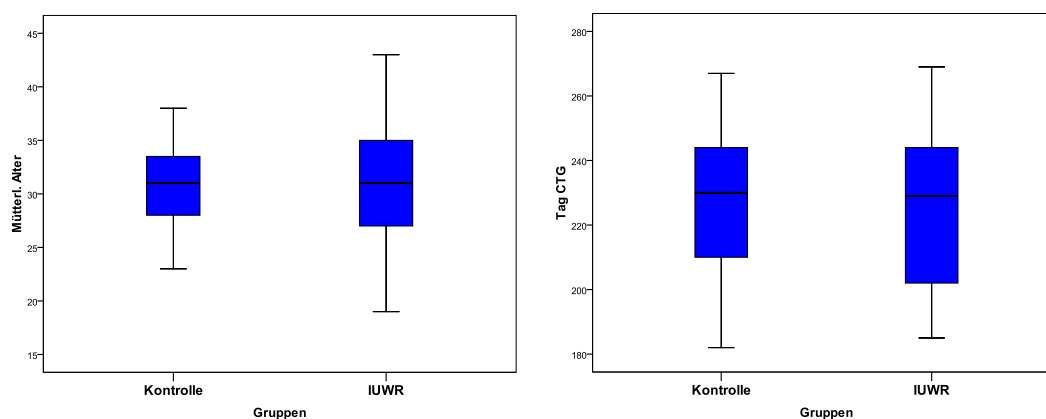


Abbildung 7: Box plots der matched pairs

Sämtliche Feten der wachstumsretardierten Gruppen zeigten einen erhöhten Widerstand der A. umbilicalis (siehe Einschlusskriterien), 56% wiesen einen diastolischen Flussverlust („zero flow“) und 15% diastolische Flussumkehr („reverse flow“) der Umbilikalarterie auf. Eine Zentralisierung mittels Blutumverteilung zugunsten der Zerebralarterie (ein sogenannter „brainsparing-Effekt“) wurde in 62% der wachstumsretardierten Feten nachgewiesen und pathologische Flussmuster des Ductus venosus (erhöhter Widerstand oder negative A-Welle, A-wave) in 26%. 10% zeigten Pulsationen der Umbilikalvene (Tab. 4).

Tabelle 4: Dopplerwerte der IUGR Gruppe

	<b>IUGR = 39</b>	<b>95%Konfidenzintervall (CI)</b>
Zero flow A. umbilicalis	22 (56%)	40% - 72%
Reverse flow A. umbilicalis	6 (15%)	6% - 31 %
RI A. cerebri media < 10.P	24 (62%)	45% - 77%
Path. Ductus venosus (RI > 95.P oder neg. A-wave)	10 (26%)	13% - 42%
Pulsatile V. umbilicalis	4 (10%)	3% - 24%

Als Zielparame-ter dienten STV und AAC sowie arterielle und venöse Dopplerwerte, Geburtsoutcomeparameter wie Gestationsalter bei Entbindung, Entbindungsindikation, Entbindungsmodus, Geburtsgewicht, APGAR- und pH-Werte sowie Aufenthalt auf der neonatologischen Intensivstation. Sämtliche Outcomeparameter, außer der arterielle pH-Wert, unterschieden sich signifikant in den beiden Gruppen (Tab. 5). Das mittlere Gestationsalter bei Entbindung betrug in der Kontrollgruppe 39+6 SSW (36+5 SSW bis 41+5 SSW), in der wachstumsretardierten Gruppe 32+5 SSW (26+3 SSW bis 38+4 SSW). Die Sectiorate lag bei 40% in der Kontrollgruppe, in der IUGR-Gruppe bei 97%, wobei die Sectioindikation in dieser Gruppe am häufigsten auf Grund pathologischer Dopplerwerte gestellt wurde. 3407 Gramm betrug das mittlere Geburtsgewicht der Kontrollgruppe, in der pathologischen Gruppe lag dies bei 1449 Gramm. 44% der wachstumsretardierten Neugeborenen hatten einen 1-Minuten-APGAR-Wert unter 7 und 13% einen 5-Minuten-APGAR-Wert kleiner als 7. In der Kontrollgruppe wies nur 1 Fetus einen schlechten 1-Minuten-APGAR-Wert auf, keiner einen pathologischen 5-Minuten-APGAR-Wert. Der mittlere pH-Wert der Kontrollen betrug 7,25, der wachstumsretardierten Gruppe 7,27, wobei kein einziger Fetus post partum einen pH-Wert unter 7,0 und lediglich ein Neugeborenes der Kontrollgruppe einen pH-Wert zwischen 7,0 und 7,10 hatte. 87% der IUGR-Gruppe wurden unmittelbar nach der Geburt auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen, ebenfalls ein Fetus der Kontrollgruppe (Tab. 5).



Tabelle 5: Geburtsoutcome

	<b>Kontrollgruppe = 43</b> (+/- Standardabweichung SD)	<b>IUGR = 39</b> (+/- SD)	<b><math>\chi^2</math></b>
Gest.-alter bei Entbindung (SSW)	39+6 (36+5 - 41+5) (+/- 9 Tage)	32+5 (26+3 - 38+4) (+/- 25 Tage)	p<0,01
Sectiorate	17 (40%)	38 (97%)	p<0,01
<b>Sectionindikation</b>			
Pathologischer Doppler	0	21 (55%)	p<0,01
Patholog. CTG (DIP)	5 (29%)	6 (16%)	p<0,01
Patholog. CTG (STV)	0	2 (5%)	p<0,01
Anderes (z.B.HELLP/Präeklampsie, Geburtsstillstand)	12 (71%)	9 (24%)	p<0,01
Geburtsgewicht (g)	3407 (+/- 489)	1449 (+/- 677)	p<0,01
1-min APGAR <7	1 (2%)	17 (44%)	p<0,01
5-min APGAR <7	0	5 (13%)	p=0,02
pH	7,25 (7,02 - 7,36)	7,27 (7,13 - 7,39)	p=0,17
Neonatolog. Intensiv	1 (2%)	34 (87%)	p<0,01

### 3.2 Analyse mittels PRSA

In der Berechnungsformel der PRSA kann man verschiedene Parameter (Filterlänge, Fensterlänge,...) variieren. Im Rahmen der Pilotstudie wurden die Berechnungsparameter so ausgewählt, dass eine optimale Unterscheidung zwischen wachstumsretardierten und gesunden Feten möglich ist. Wir verwendeten die Vorgaben der Pilotstudie, um eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten (Huhn, Lobmaier et al. 2011).

Als Ankerpunkte wurden Herzfrequenzzunahmen bis maximal 5 % verwendet. Höhere Herzfrequenzanstiege werden ausgeschlossen, da sie mit Messartefakten in Verbindung stehen. Die optimale Filterlänge  $T$  beträgt 10 Sekunden, was laut CTG- Dopplertechnik 40 Herzfrequenzwerten entspricht, da der CTG- Ultraschallsender/ -empfänger viermal pro Sekunde einen Mittelwert für die Herz-

frequenz bestimmt. Als Fensterlänge  $L$  wurde ein Zeitintervall von 100 Sekunden gewählt, daraus ergibt sich für die Einzeltachogramme eine Länge von  $2L$ , also 200 Sekunden. Für die Zeitskala  $X$ , die in die Berechnung eingeht, ergab sich in der Pilotstudie ein optimaler Wert von 10 Sekunden (was mit der Oxford Aufzeichnungen 40 Herzfrequenzwerten entspricht). Die mittlere Akzelerationskapazität ergibt sich, indem man die zentrale Amplitude  $C(X)$  berechnet (Abb. 8). Die einzelnen Herzfrequenzwerte vor und nach dem Ankerpunkt gehen in die Berechnung ein. Es werden jeweils die Herzfrequenzwerte ab 10 s vor dem Ankerpunkt und jeweils die Herzfrequenzwerte bis 10 s nach dem Ankerpunkt (dieser eingeschlossen) summiert und aus der Differenz der beiden Summen wird der Mittelwert gebildet.

$$\sum_{i=0}^{<10s} \overline{y(i)} - \sum_{i=-10s}^{<0} \overline{y(i)} = AAC$$

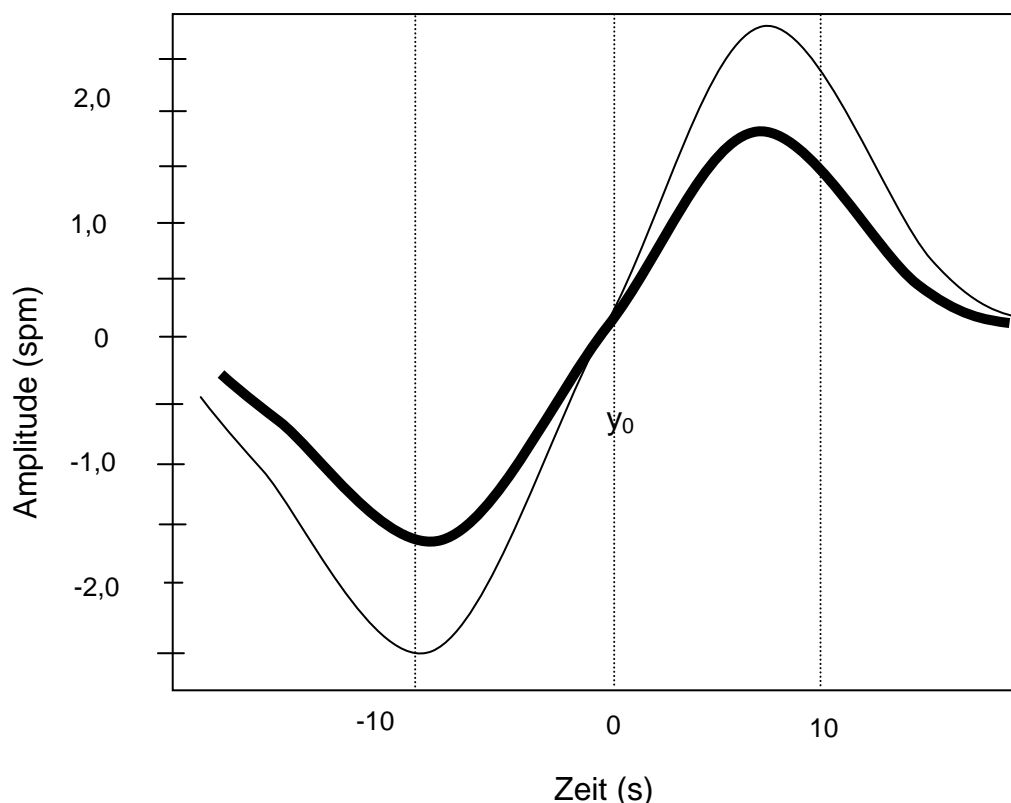
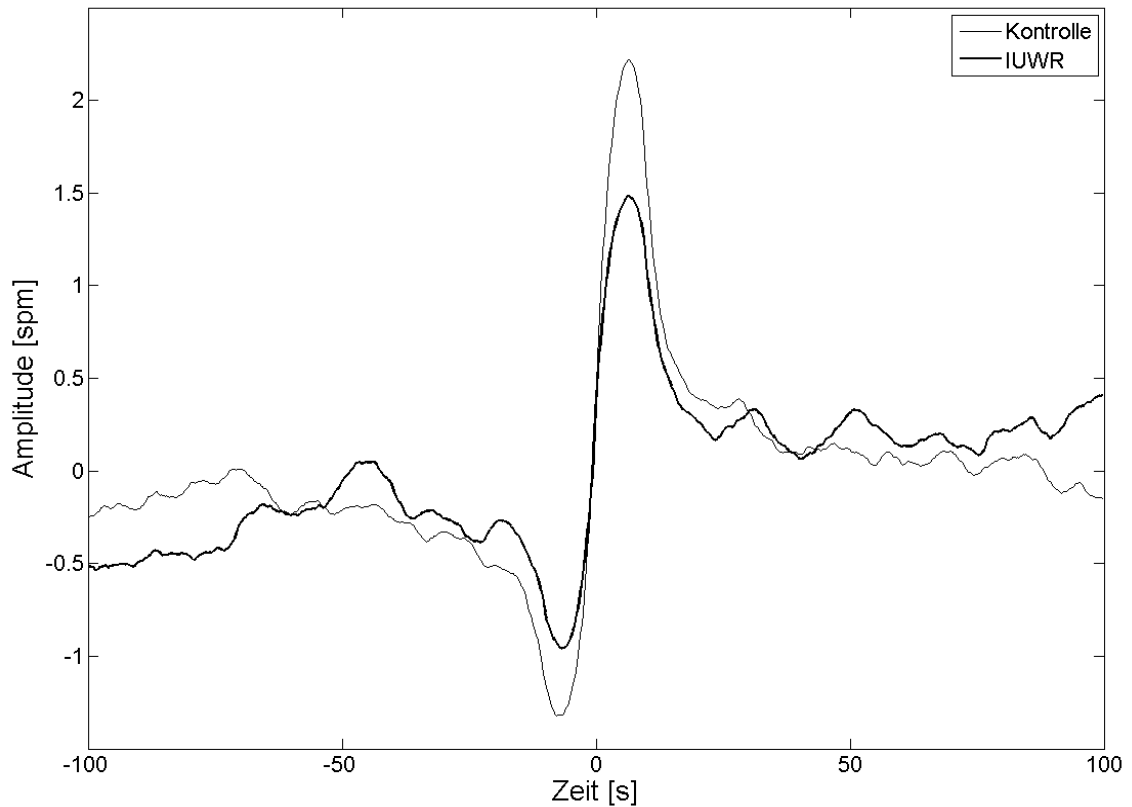


Abbildung 8: Berechnung der AAC

*Die dicke Linie entspricht der wachstumsretardierte Gruppe, die dünne Linie repräsentiert die Kontrollgruppe.*

Abbildung 9 zeigt die signalgemittelten Tachogramme der beiden Gruppen unserer Untersuchung. Der Kurvenverlauf der wachstumsretardierte Gruppe

zeigt einen geringeren mittleren Herzfrequenzanstieg um den Ankerpunkt als in der Kontrollgruppe. Die Beschleunigungsfähigkeit und somit die Akzelerationskapazität ist bei den wachstumsretardierten Feten eingeschränkt.



*Abbildung 9: Signalgemittelte Tachogramme beider Gruppen*

*Das Tachogramm der wachstumsretardierten Gruppe (schwarze Linie) zeigt eine geringere mittlere Herzfrequenzzunahme um den Ankerpunkt als das Tachogramm der Kontrollgruppe (graue Linie).*

### 3.3 Berechnung der optimalen cut-off Werte

Der Youden-Index ist ein Maß, das aus Sensitivität und Spezifität gebildet wird und die Güte eines diagnostischen Tests in einem Wert zusammenfasst. Er entspricht der Summe aus Sensitivität und Spezifität-1. Der Youden-Index liegt stets zwischen Null und Eins. Der Test ist umso besser je näher der Youden-Index bei Eins liegt. Dann genau erreichen Sensitivität und Spezifität Werte nahe der Eins.

In unserer Studie zeigte sich der optimale cut-off Wert für die STV bei 8,9 ms, der optimale cut-off Wert der AAC bei 2,4 spm. Der Youden-Index liegt für die STV bei 0,57, für die AAC bei 0,80 (Abb. 10).

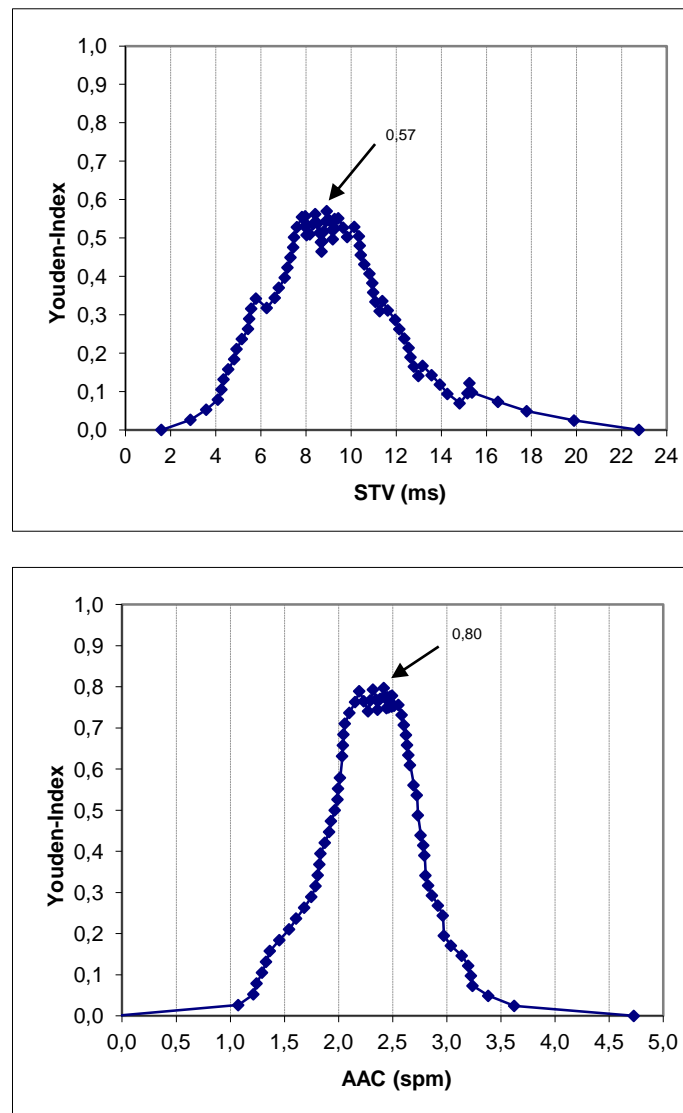


Abbildung 10: Berechnung der optimalen cut-off Werte

*Der optimale cut-off Wert der Kurzzeitvariation liegt bei 8,9 ms. Der optimale cut-off Wert der mittleren Akzelerationskapazität liegt bei 2,4 spm*

Die STV hat dabei eine Sensitivität (wachstumsretardierte Feten, die als solche erkrankt erkannt werden) von 79 % und eine Spezifität (gesund deklarierte Feten, die tatsächlich gesund sind) von 78 %. Die Sensitivität der AAC beträgt 90%, die Spezifität ebenfalls.

### 3.4 Statistischer Vergleich von Dawes/Redman (STV) und PRSA (AAC)

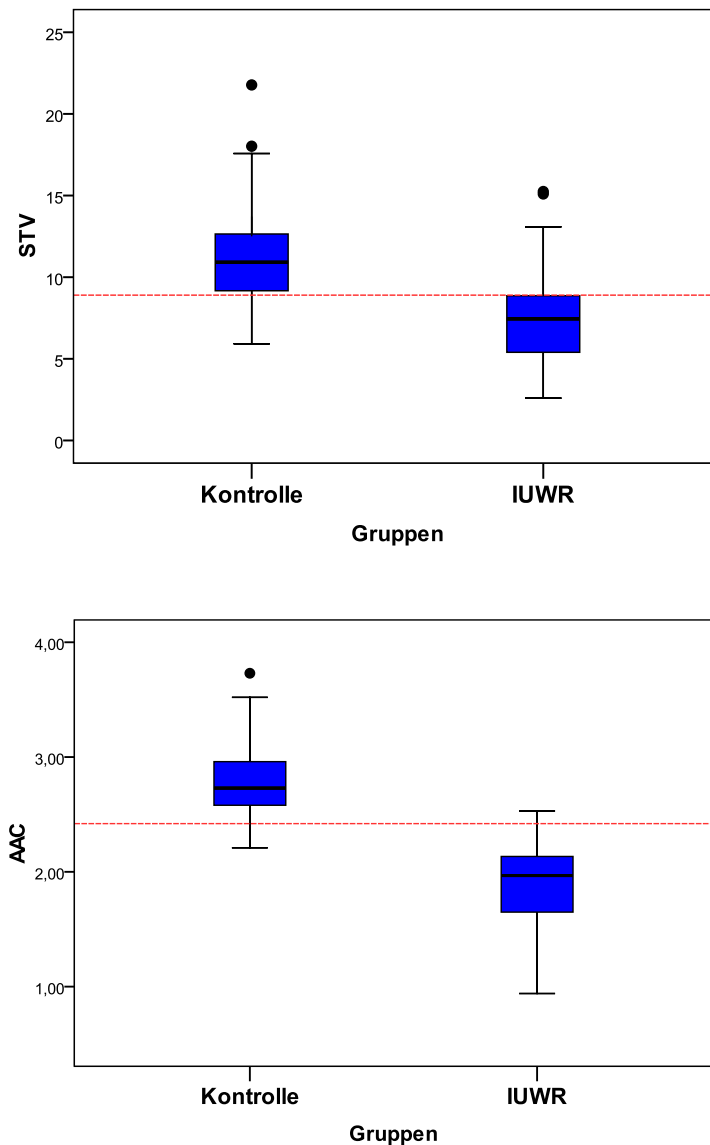


Abbildung 11: Box plots zum Vergleich der beiden Methoden

In Abbildung 11 sieht man, dass sowohl die Kurzzeitvariation als auch die mittlere Akzelerationskapazität in der wachstumsretardierten Gruppe signifikant niedriger sind als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist bei der AAC ausgeprägter.

Tabelle 6: Mittelwerte (Interquartilsabstand, IQR) von STV und AAC in der IUGR- und Kontrollgruppe

	Kontrolle = 43	IUGR = 39
STV (ms)	11,4 (IQR 9,2 – 12,7)	7,5 (IQR 5,3 – 8,9)
AAC (spm)	2,8 (IQR 2,6 – 3,0)	1,9 (IQR 1,6 – 2,1)

Die Kurzzeitvariation zeigt einen Mittelwert in der Kontrollgruppe von 11,4 ms (IQR 9,2 – 12,7), in der wachstumsretardierten Gruppe von 7,5 ms (IQR 5,3 – 8,9). Der Mittelwert der AAC beträgt in der Kontrollgruppe 2,8 spm (IQR 2,6 – 3,0) und in der IUGR-Gruppe 1,9 spm (IQR 1,6 – 2,1) (Tabelle 6).

Tabelle 7: Pathologische STV- und AAC-Werte

	Kontrolle = 43	IUGR = 39	$\chi^2$
Pathologische STV*	0	2 (5%)	p=0,13
STV<8,9 ms	9 (21%)	30 (79%)	p<0,01
AAC<2,4 spm	4 (10%)	34 (90%)	p<0,01

\*Path. STV:

<3,5 ms (<29+0 SSW) bis 202 d Gestationsalter

<4 ms ( $\geq$ 29+0 SSW) ab 203 d Gestationsalter

In der IUGR-Gruppe zeigen 79% der Feten eine STV unterhalb des errechneten cut-off Wertes, 21% der gesunden Feten ebenfalls.

Eine AAC unterhalb des cut-off Wertes weisen 90 % der wachstumsretardierten und 9,8% der gesunden Feten auf.

Receiver-operating-characteristic (ROC) Analysen wurden verwendet, um die prognostische Wertigkeit quantitativer Parameter, in unserem Fall hinsichtlich AAC und STV zu untersuchen. Im Zuge dieser Analysen wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: area under the curve) als Maß für die

Gesamtvorhersagegüte der jeweilig betrachteten quantitativen Messgröße mit 95% Konfidenzintervall berichtet.

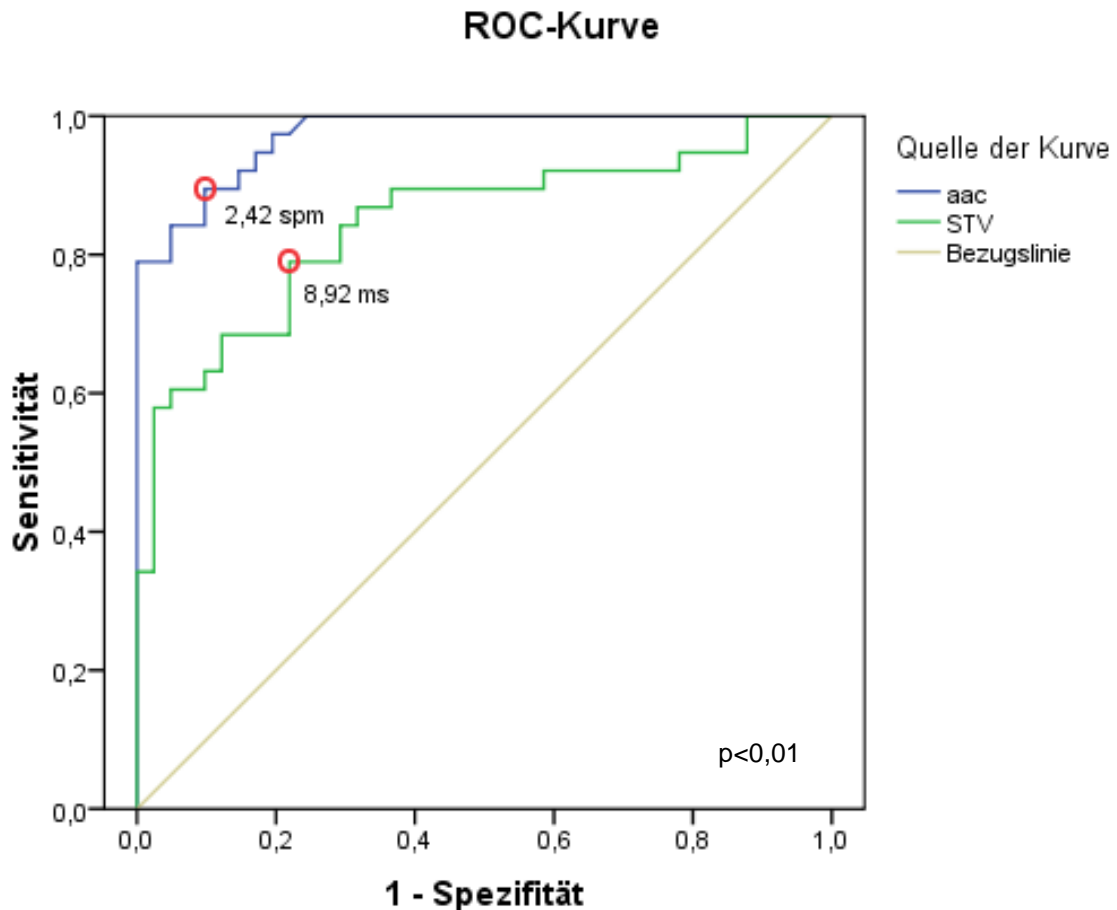


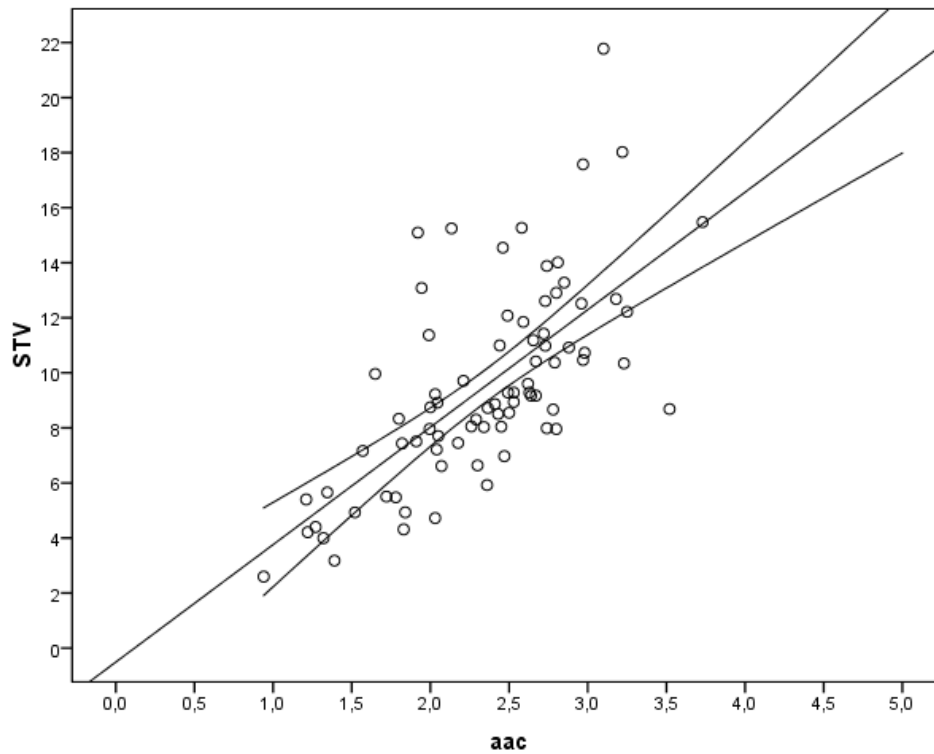
Abbildung 12: ROC-Kurven für AAC (blaue Linie) und STV (grüne Linie), mit optimalen cut-off Werten (roter Kreis)

Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt für AAC 97 %, für STV 85 % (Abb. 12). Somit zeigt sich eine signifikant höhere prognostische Wertigkeit für die mittlere Akzelerationskapazität ( $p < 0,01$ ). Die optimalen cut-off Werte sind jeweils in die Kurve eingezeichnet.

Die beiden bisher eingeführten Maßzahlen der Validität eines diagnostischen Tests, Sensitivität und Spezifität beschreiben allein die Testeigenschaften und sind unabhängig von der Prävalenz. Sie liefern deshalb auch keine Information über die klinische Verwertbarkeit des konkreten Resultats der diagnostischen Testung, da dies stets prävalenzabhängig geschehen muss. Hierzu ist die Kenntnis der prädiktiven Werte des diagnostischen Tests notwendig. Der positiv prädiktive Wert gibt an, wie hoch der Anteil der tatsächlich Kranken unter Pati-

enten mit positivem Test ist, der negativ prädiktive Wert gibt den Anteil der tatsächlich Gesunden unter Patienten mit negativem Test an.

In unserer Studie liegt der positiv prädiktive Wert der AAC bei 90%, der negativ prädiktive Wert ebenfalls. Die STV erzielt einen positiv prädiktiven Wert von 77% sowie einen negativ prädiktiven Wert von 81%.



*Abbildung 13: Korrelation von STV und AAC*

Die AAC und STV zeigen eine signifikante positive Korrelation (Spearman Rho Korrelationskoeffizient: +0,69,  $p < 0,001$ ) (Abb. 13).



## 4 Diskussion

Unsere Studie zeigt, dass AAC genauer zwischen wachstumsrestringierten Feten und normgewichtigen zu unterscheiden vermag, was daher rühren kann, dass mittels der PRSA Methode frühzeitigere Veränderungen des autonomen fetalen Nervensystems widerspiegelt werden (Bauer et al. 2006a), die mit Berechnung der STV zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkannt werden können. Ähnlich wie die Herzfrequenzvariation wird die AAC vermutlich sowohl von Einflüssen des sympathischen als auch des parasympathischen Nervensystems beeinflusst (Jensen et al. 2009).

Es ist bekannt, dass eine Beeinträchtigung der Plazentaperfusion und somit eine anormale Plazentafunktion mit einer erhöhten Inzidenz an IUGR einhergeht. Dies führt zu einer Minderversorgung der Feten und erklärt die Veränderungen der Flussgeschwindigkeiten- zu Beginn in den arteriellen, später auch in den venösen fetalen Gefäßen. Außerdem wurden mittels Chordozentesen diverse biochemische und endokrine Änderungen beschrieben. So zeigen IUGR Feten verminderte Insulin- und Glukosespiegel, wohingegen Glukagon und Cortisol erhöht sind. Die Cortisol-Ausschüttung ist durch Hypoxie zu erklären (Jones et al. 1983). Hypoxie bewirkt eine Erhöhung der folgenden vasokonstriktorisches wirksamen Substanzen: Katecholamine, Arginin, Vasopressin und Angiotensin II (Hanson 1997). Als Folge steigt die fetale Herzfrequenz (Hanson 1997). Auch bei IUGR Feten steigt die basale fetale Herzfrequenz, wohingegen die Herzfrequenzvariabilität abnimmt (Nujhuis et al. 2000). Ein Abfall der fetalen Herzfrequenzvariabilität ist ein eher spätes Zeichen der Verschlechterung bei IUGR (Snijders et al. 1992, Street et al. 1991). Es kann festgestellt werden, dass mit zunehmender Verschlechterung des fetalen Befindens bei IUGR die Herzfrequenzvariabilität kontinuierlich abnimmt (Street et al. 1991); Diese Einflüsse zeigt die AAC zuverlässiger auf als die STV.

## 4.1 Technik

Die Methode der PRSA ist derzeit nur offline verfügbar. Die Daten müssen extrahiert, neu eingelesen und berechnet werden. Dies ist bisher noch ziemlich aufwendig, wobei eine online-Analyse in Vorbereitung ist.

Des Weiteren werden die Herzfrequenzwerte mittels Oxford-Gerät nach der üblichen Ultraschall-CTG-Technik erfasst. Es wird mit einem Ultraschallsender, -empfänger die Bewegung des Herzens mittels Dopplereffekt detektiert. Etwa 4,27 Mal pro Sekunde (dies entspricht 4,3 Hz) wird ein Mittelwert für die fetale Herzfrequenz berechnet. Dies ist bei weitem nicht so exakt wie die zu Forschungszwecken aktuell gebrauchten EKG-Geräte, bei denen mit Frequenzen von 100 bis 1000 Hz gearbeitet wird. Zur Bewältigung dieses Problems ist ein relativ neu entwickeltes fetales Elektrokardiogramm nützlich, welches nicht-invasiv von der mütterlichen Bauchdecke den fetalen und maternalen Herzschlag ableitet (MONICA healthcare, MONICA AN 24). Somit können die einzelnen RR-Intervalle zur PRSA-Analyse herangezogen werden. Dies wird derzeit in einer prospektiven Studie mit computerisierten CTG-Aufzeichnungen (Oxford Instruments) verglichen.

Auch Signalverluste, die zum Teil sehr hoch sein können, können eine Fehlerquelle darstellen.

## 4.2 Einflussfaktoren auf die fetale Herzfrequenz

Eine offene Frage ist auch noch, ob die vom Gestationsalter abhängige Herzfrequenz-Basallinie zu jedem Zeitpunkt eine vergleichbare AAC ermöglicht oder ob sich die AAC im Laufe der Schwangerschaft ändert und somit vom Schwangerschaftsalter abhängig ist.

Serra zeigte, dass bis zur 42. SSW die basale Herzfrequenz mit höherem Schwangerschaftsalter fällt. Ein gegensätzlicher Trend zeigt sich für Akzelerationen, STV, LTV (Langzeitvariation) und Episoden hoher Herzfrequenzvariation; Diese nehmen mit steigendem Gestationsalter zu. Die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität sind in den unteren Gewichtsperzentilen weniger ausgeprägt (Serra et al. 2009). Auch Nijhuis konnte zeigen, dass im Verlauf der Schwangerschaft die basale FHF fällt, wohingegen STV und LTV

ansteigen (Nijhuis et al. 1998). Die Gruppe führte auch longitudinale Untersuchungen der FHF im IUGR- und im Vergleich im Normalkollektiv durch: Es besteht ein negativer Zusammenhang von basaler FHF und STV/LTV. Die basale FHF ist in der IUGR-Gruppe höher, während STV und LTV niedriger sind (Nijhuis et al. 2000). Es steht somit fest, dass das Gestationsalter fetale Herzfrequenzparameter beeinflusst. Diesbezüglich werteten wir in Zusammenarbeit mit Prof. Visser aus der Universitätsklinik in Utrecht einen großen Datensatz von der 26. bis zur 40. SSW aus, um zu zeigen wie sich die AAC im Verlauf der Schwangerschaft, ebenso wie im Tagesverlauf, verhält (Graatsma, Mulder, Lobmaier et al., zur Publikation eingereicht).

Bei IUGR Feten zeigt sich beim Auftreten von Dezelerationen ein leichter, dennoch signifikanter Anstieg der basalen Herzfrequenz (Snijders et al. 1992, Bekedam et al. 1987). Derartige Trends wurden in unserer Studie weder im Norm- noch im IUGR-Kollektiv überprüft.

Es sollte auch geprüft werden, ob eine Corticosteroid-Gabe zur Induktion der Lungenreife zu einer Veränderung der AAC führt, so wie es auch für die STV bereits gezeigt wurde. Dawes zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass die Steroid-Applikation zur Induktion der fetalen Lungenreife mit Dexamethason eine Erhöhung der fetalen Herzfrequenzvariabilität herbeiführte. Dieser Effekt ist im Falle einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) oder Präeklampsie, die mit einer Reduktion des umbilikalen Flusses einhergeht, nicht so stark ausgeprägt. Ein Grund dafür könnte die resultierende niedrigere Steroidkonzentration des im Vergleich geringer anflutenden Medikaments im Feten sein (Dawes et al. 1994). Ähnliche Ergebnisse zeigte Mulder in einer prospektiven Studie an 60 Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen. Am ersten Tag nach Dexamethason-Gabe zeigte sich ein signifikanter Anstieg STV. Nach Betamethason-Applikation hingegen zeigten die Feten am zweiten Tag eine Verringerung der STV, der Kinds- und Atembewegungen. Sämtliche Werte normalisierten sich am vierten Tag wieder, so dass man davon ausgehen kann, dass keine fetale Schädigung durch die Kortikosteroide stattgefunden hat (Mulder et al. 1997). Auch Senat kam zu ähnlichen Resultaten. Unter Betamethason kam es zu einem Abfall der Herzfrequenzvariabilität, nach Dexamethason gab es keine statistisch relevanten Veränderungen. Innerhalb einer Woche waren sämtliche Veränderungen

rückgängig (Senat et al. 1998). Magee beobachtete am ersten Tag sowohl nach Dexamethason als auch nach Betamethason einen Abfall der basalen Herzfrequenz, einen Anstieg der Kurz- und Langzeitvariation und abnehmende Fetalbewegungen, am zweiten Tag hingegen einen Abfall der Herzfrequenzvariabilität und eine Abnahme von Dezelerationen. Ein geringerer STV-Anstieg am ersten Tag nach Induktion der Lungenreifung ging mit einem schlechteren kindlichen Outcome einher (Magee et al. 1997). In einer Untersuchung von Derks fiel nach Betamethason-Gabe die STV zum Teil unter den Grenzwert, Atembewegungen waren nicht mehr nachweisbar und fetale Bewegungen reduziert, aber auch diese Veränderungen waren vorübergehend und normalisierten sich bis zum vierten Tag nach Cortison-Gabe (Derks et al 1995). Rotmensch zeigte einen Abfall der STV und (LTV) 48 Stunden nach Betamethason- und nach Dexamethason-Gabe. Akzelerationen nahmen ab, ebenso Episoden hoher Variation, fetale Bewegungen und Atembewegungen. Der Effekt war unter Betamethason ausgeprägter. Nach 96 Stunden normalisierten sich sämtliche Werte (Rotmensch et al 1999). Sowohl Dexamethason- als auch Betamethason-Gaben zur Lungenreife-Induktion gehen mit vorübergehenden Veränderungen der FHF einher. Die bisherigen Untersuchungen zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, aber allen ist gemeinsam, dass es sich um vorübergehende Veränderungen handelt. Der Pathomechanismus ist noch nicht ausreichend geklärt.

Wir führen derzeit eine prospektive Studie durch, bei der der Einfluss von Betamethason auf die AAC gezeigt werden soll.

### **4.3 STV cut-off-Wert**

Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität scheint ein eher später Hinweis auf fetale Gefährdung zu sein. Die Langzeitvariation (welche mit der Kurzzeitvariation korreliert) fällt bei wachstumsretardierten Feten kontinuierlich ab, wobei sie meist erst mit dem Auftreten von Dezelerationen, und somit sehr spät, pathologisch (unter 30 ms) wird. Sie geht dann meist mit einer Azidose einher (Snijders et al. 1992, Ribbert et al. 1991, Visser et al. 1990, Bekedam et al. 1987).

Als cut-off-Wert für die STV findet man Unterschiedliches in der Literatur. Dawes et al. zeigten 1992 in einer großen retrospektiven Studie, dass 34% der Patientinnen mit einer Kurzzeitvariation unter 2,6 ms eine metabolische Azidose oder einen IUFT aufwiesen, wohingegen es bei einer STV über 3 ms keinen einzigen solchen Fall gab. Es handelte sich dabei um Überwachung von Risikopatientinnen, die zum Großteil wegen Präeklampsie hospitalisiert waren (Dawes et al. 1992). Ribbert führte in einer Studie mittels Chordozentesen Blutgasuntersuchungen bei Feten mit schwerer Wachstumsrestriktion durch und stellte fest, dass eine LTV unter 20 ms (dies entspricht etwa einer STV kleiner 3,6 ms) mit einer schweren Hypoxämie und Azidose einhergeht (Ribbert et al. 1991). Anceschi zeigte in einem Patientenkollektiv mit IUGR, dass die STV signifikant mit dem arteriellen pH-Wert korreliert, und eine STV unter 4,5 ms eine fetale Azidose mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen könne (Anceschi et al. 2004).

In Zusammenschau der Studien wird eine STV < 3,5 ms unterhalb der vollendeten 29. SSW als pathologisch angesehen und ab 29+0 SSW eine STV < 4,0 ms (trufflestudy.org).

In unserer Studie wurde der STV- Grenzwert nicht als Prädiktor des fetalen Outcomes festgelegt, sondern im Vergleich mit der AAC zur Diagnose der IUGR. Ein STV- „Grenzwert“ mit 8,9 ms erscheint sehr hoch. Es ist dabei anzumerken, dass die Entbindungsindikation meist bereits vor Eintreten pathologischer STV-Werte gestellt wurde, in den meisten Fällen aufgrund pathologischer Dopplerveränderungen (siehe Tabelle 5). Diese Studie dient zum Vergleich der etablierten Überwachung wachstumsretardierter Feten mittels STV mit der neuen Methode der PRSA. Dabei zeigt sich, dass die mittlere Akzelerationskapazität der Kurzzeitvariation hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersage signifikant überlegen ist. Die Korrelation mit dem Langzeitoutcome steht noch aus.

#### **4.4 Studienlage zur intrauterinen Wachstumsrestriktion**

In der GRIT Studie wurde erstmals der Effekt einer frühen Entbindung mit Zuzwarten verglichen. Die Mortalität ist in beiden Gruppen gleich groß ist, es zeigt sich aber eine geringere Morbidität (weniger Zerebralparesen, besserer Griffith

Score) in der später entbundenen Gruppe, vor allem in den frühen (bis zur 30. SSW) Schwangerschaftswochen (Thornton et al. 1996, Thornton et al. 2004).

Die bekannteste derzeit laufende Studie wachstumsretardierter Feten ist wohl die TRUFFLE (trial of umbilical and fetal flow in Europe)-Studie, bei der venöse Dopplerveränderungen versus CTG-Veränderungen (STV) herangezogen werden, um den optimalen Entbindungszeitpunkt bezüglich des neurologischen Outcomes der Kinder festzulegen ([trufflestudy.org](http://trufflestudy.org)). Die Rekrutierung endet Mitte 2010, es wird dann eine erste Zwischenauswertung stattfinden. Eine neurologische Beurteilung der Langzeitfolgen erfolgt im Alter von zwei Jahren. Erst dann kann gezeigt werden, welches das bessere Entbindungskriterium darstellt.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die sich mit Veränderungen von Flussgeschwindigkeiten und der FHF bei IUGR beschäftigen:

Baschat et al. zeigten vor einigen Jahren, dass in einer Mehrzahl der ersten IUGR Dopplerveränderungen (A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus) Änderungen des biophysikalischen Profils (Tab. 1) vorausgehen. Die Kombination aus arteriellen/venösen Doppleraufzeichnungen und dem BPP ermöglichen die exakteste Risikoeinteilung bezüglich einer Azidose und dem perinatalem Outcome (Baschat et al. 2001).

In einer aktuellen Publikation konnte Baschat zeigen, dass ein Rückwärtsfluss der Umbilikalarterie mit einer globalen Entwicklungsverzögerung einhergeht, wohingegen ein solcher Effekt für abnorme Befunde des venösen Dopplers beziehungsweise des biophysikalischen Profils nicht gezeigt werden konnten (Baschat et al. 2009).

Hecher zeigte in einer großen prospektiven Multizenterstudie, dass die Erhöhung des venösen Widerstandes (PIV Ductus venosus) und die Kurzzeitvariation wichtige Messgrößen zum Festlegen des optimalen Entbindungszeitpunkts, vor allem vor der 32. SSW, sind. Es werden nicht unbedingt beide Parameter pathologisch, deshalb sollte die Entbindungsindikation bereits gestellt werden, wenn einer der beiden Parameter anhaltend pathologisch wird (Hecher et al. 2001).

Eine Studie, welche die verschiedenen Überwachungsparameter bei IUGR bezüglich des pH-Werts prüfte, wiederum zeigte, dass pathologische venöse

Dopplerwerte den besten Vorhersagewert für eine fetale Azidose liefern (Turan et al. 2007).

Wenn man das perinatale Ergebnis (perinatale Mortalität, zerebrale Blutungen, bronchopulmonale Dysplasie) betrachtet, stellte Bilardo in einer Multizenterstudie fest, dass die Erhöhung des venösen Widerstandes (PIV Ductus venosus) bei IUGR der beste Prädiktor ist und früher warnt als die STV, welche bei fetaler Gefährdung (Hypoxämie, Azidose, und IUFT) erst spät pathologisch wird. Das zeitliche Auftreten eines umbilikalen Rückwärtsflusses und von Herzfrequenzalterationen variiert stark. Es hängt vom Gestationsalter und von mütterlichen Begleiterkrankungen ab und tritt besonders kurz vor der Dekompensation auf in spätem Gestationsalter und bei schwerer Präeklampsie (Bilardo et al. 2004).

Bezüglich der neurologischen Entwicklung bei SGA Feten mit zerebraler Flussumverteilung widerlegten Eixarch et al. das Konzept, dass ein Abfall des Widerstands der A. cerebri media ein rein protektiver Mechanismus ist, und zeigten, dass diese Kinder im Alter von zwei Jahren ein, wenn auch dezentes, neurologische Entwicklungsdefizit zeigen (Eixarch et al. 2008).

Intrauterine Sauerstoffmangelzustände führen zu einer Dysfunktion zentralnervöser Regulationsmechanismen. Es resultiert eine globale Aktivitätsverminderung, was wiederum zu einem Verlust fetaler Herzfrequenzakzelerationen führt. Außerdem kommt es durch den Schockzustand (Stimulation von zentralen Chemorezeptoren) zu einer Blutflussumverteilung mit einer Zunahme des Blutflusses in Gehirn, Herz und Nebennieren. Auch eine Beurteilung des fetalen Verhaltenszustandes (Tiefschlaf, Aktivschlaf, Ruhig-, Wach-, Aktiv-Wach- Zustand nach Nijhuis) kann Rückschlüsse auf die zentralnervöse Ausreifung und neuromotorische Integrität des Feten geben (Nijhuis et al. 1982).

Die Erhöhung des venösen Widerstandes (PIV Ductus venosus) reflektiert eine Dekompensation des Myokards, was zu einem erhöhten enddiastolischen Kammerdruck führt und zu einem Absinken der Flussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion (Hecher et al. 2001, Bilardo et al. 2004).

Die Kurzzeitvariation ist ein besserer Marker für das fetale Outcome als Dezelerationen. Sie warnt frühzeitiger vor einer Verschlechterung des fetalen Zustands (Dawes et al. 1992).

Es gab Untersuchungen, die zeigten, dass mäßige bis schwere fetale Hypoxie und Azidose mit Veränderungen fetaler Herzfrequenzparameter einhergehen (Visser et al. 1990). Auch eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität ist signifikant mit einer Hypoxie und Azidose assoziiert (Ribbert et al. 1991). In Anknüpfung daran erhoffen wir uns mit der Methode der PRSA, welche nachweislich das autonome Nervensystem in überlegener Weise widerspiegelt (Bauer et al. 2006a), eine noch exaktere Beurteilung des fetalen Befindens.

Welchen Überwachungsmethoden bei IUGR der Vorzug gegeben wird, und welche zur Entbindungsindikation herangezogen werden, ist stark von der Klinik und vom angelsächsischen bzw. amerikanischen Einfluss abhängig. Bis zur endgültigen Auswertung der TRUFFLE-Studie sollte wohl am ehesten eine Kombination aus Ultraschall- und Doppleruntersuchungen, dem biophysikalischen Profil und dem computerisierten und konventionellen CTG zur Detektion einer fetalen Gefährdung bei IUGR herangezogen werden.

Unumstritten ist die Notwendigkeit der Überwachung in einem Krankenhaus höchster Versorgungsstufe, in dem komplexe Doppleruntersuchungen und computerisiertes CTG möglich sind, sowie das Vorhandensein einer Kinderintensivstation gewährleistet ist.

### **4.5 Ausblick**

In unserer Studie zeigte sich eine Überlegenheit der AAC gegenüber der STV, welcher derzeit ein etablierter Parameter bei der Überwachung wachstumsrestrierter Feten ist. Nun ist diese Methode longitudinal- am besten im Rahmen einer Multizenterstudie- zu prüfen und mit den gängigen Methoden (STV und Doppler) zu vergleichen, um zu testen, ob sie eine fetale Gefährdung und/oder Morbidität und Mortalität besser vorhersagen kann.

Die PRSA Methode kann sich aber auch in Kombination mit anderen fetalen Überwachungsmethoden als sinnvoll zeigen. Sie ist hilfreich bei der Bewältigung von Signalrauschen und zieht gezielt interessante Abschnitte (wie etwa Akzelerationen oder Dezelerationen) eines Signals heraus. Viele Kollegen, welche in der fetalen Grundlagenforschung arbeiten kämpfen mit Problemen von „non-stationarities“, so etwa bei der Untersuchung mittels Magnetoencephalographie oder Magnetocardiographie. PRSA eliminiert „non-



stationarities“ aus einem biologischen Signal und extrahiert diejenigen Signalabschnitte, quasi gereinigt von Störfaktoren und Artefakten, welche von Interesse sind.

Der Einsatz der PRSA bei Feten mit Wachstumsrestriktion ist erst der Beginn der Anwendung dieser exzellenten Methode in der Geburtshilfe.

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Gegenstand der hier vorgestellten Arbeit ist eine prospektive Studie zur Anwendung der phasengleichgerichteten Signalmittelung (PRSA) bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. Die Verwendung der phasengleichgerichteten Signalmittelung bei EKG-Aufzeichnungen ist eine Methode um die Mortalität nach Myokardinfarkten in der Erwachsenenkardiologie zu erfassen, welche den bisherigen überlegen ist (Bauer 2006a).

Diese Methode wurde erstmals in der Geburtshilfe angewandt, zur Analyse des dynamischen Verhaltens der fetalen Herzfrequenz bei Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion. Dazu wurde bereits eine Pilotstudie (Huhn, Lobmaier et al. 2011) durchgeführt, in welcher der neue Parameter AAC („averaged acceleration capacity“) als Ausdruck der Kapazität des fetalen autonomen Nervensystems, beeinflusst durch sympathische und parasympathische Bahnen, ermittelt wurde. In der prospektiv, randomisierten Studie wird nun die AAC mit der zur Kurzzeitvariation (STV), ermittelt mittels Computeranalyse nach Dawes/Redman (Oxford Sonicaid FetalCare) sowie mit Doppleraufzeichnungen der A. umbilicalis, A. cerebri media und mit venösen Dopplerwerte verglichen, um die Vorhersagekraft der AAC im Vergleich zur STV zu einem bestimmten Zeitpunkt zu überprüfen. Eine Gruppe mit wachstumsrestringierten Feten wird einer Gruppe normgewichtiger Feten gegenübergestellt.

Methodik: Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 39 Patientinnen mit IUGR-Feten (Schätzwicht unter der 10. Perzentile und RI A. umbilicalis >95. Perzentile) mit 43 Patientinnen mit normgewichtigen Feten als Kontrollgruppe untersucht. Bei den Patientinnen der IUGR- Gruppe wurden meist ein Mal täglich bis zum Entbindungszeitpunkt CTG-Aufzeichnungen mit dem Oxford Instruments Gerät durchgeführt. Die CTGs wurden mit der Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman ausgewertet um die STV zu erhalten, sowie mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung um die AAC zu berechnen. Außerdem wurden regelmäßig Doppleruntersuchungen (A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus) durchgeführt. In der Kontrollgruppe fand eine einmalige CTG-

Aufzeichnung von 60 Minuten statt sowie eine Doppleruntersuchung der A. umbilicalis. Es wurden „matched pairs“ bezüglich des Gestationsalters gebildet.

Ergebnisse: In unserer Studie zeigt sich der optimale cut-off Wert für die STV bei 8,9 ms, der optimale cut-off Wert der AAC bei 2,4 spm. Der Youden-Index liegt für die STV bei 0,57, für die AAC bei 0,80. Die STV hat dabei eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 78 %. Die Sensitivität der AAC beträgt 90%, die Spezifität ebenfalls. Die Kurzzeitvariation zeigt einen Mittelwert in der Kontrollgruppe von 11,4 ms (IQR 9,2 – 12,7), in der wachstumsretardierten Gruppe von 7,5 ms (IQR 5,3 – 8,9). Der Mittelwert der AAC beträgt in der Kontrollgruppe 2,8 spm (IQR 2,6 – 3,0) und in der IUGR-Gruppe 1,9 spm (IQR 1,6 – 2,1). Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt für AAC 97 %, für STV 85 %. Somit zeigt sich eine signifikant höhere prognostische Wertigkeit für die mittlere Akzelerationskapazität ( $p < 0,01$ ). In unserer Studie liegt der positiv prädiktive Wert der AAC bei 90%, der negativ prädiktive Wert ebenfalls. Die STV erzielt einen positiv prädiktiven Wert von 77% sowie einen negativ prädiktiven Wert von 81%.

Diskussion: Unsere Studie zeigt, dass AAC genauer zwischen wachstumsrestriktierten Feten und normgewichtigen zu unterscheiden vermag, was daher rühren kann, dass mittels der PRSA Methode frühzeitigere Veränderungen des autonomen fetalen Nervensystems widergespiegelt werden (Bauer et al. 2006a), die mit Berechnung der STV zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkannt werden können. Es kann festgestellt werden, dass mit zunehmender Verschlechterung des fetalen Befindens bei IUGR die Herzfrequenzvariabilität kontinuierlich abnimmt (Street et al. 1991); Diese Einflüsse zeigt die AAC zuverlässiger auf als die STV.

Mögliche Einflussfaktoren auf die AAC, wie Corticosteroidgabe oder Gestationsalter, werden in derzeit laufenden Studien untersucht.

Es wurden bislang zahlreiche Untersuchungen mit der Frage durchgeführt, welcher Parameter (biophysikalisches Profil, CTG, diverse Dopplerparameter, computerisiertes CTG) bei IUGR zur Entscheidung bezüglich einer Entbindungsindikation herangezogen werden soll. Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist es wohl am besten nicht auf die Verschlechterung eines einzigen Parameters zu warten, sondern die Untersuchungsmethoden zu kombinieren. In un-

serer Studie zeigte sich eine Überlegenheit der AAC gegenüber der STV, welcher derzeit ein etablierter Parameter bei der Überwachung wachstumsrestringierter Feten ist. Nun ist unsere Methode longitudinal- am besten im Rahmen einer Multizenterstudie- zu prüfen und mit den gängigen Methoden (STV und Doppler) zu vergleichen, um zu testen, ob sie eine fetale Gefährdung und/oder Morbidität und Mortalität besser vorhersagen kann.

Die PRSA Methode kann sich aber auch in Kombination mit anderen fetalen Überwachungsmethoden als sinnvoll zeigen. PRSA eliminiert „non-stationarities“ aus einem biologischen Signal und extrahiert diejenigen Signalabschnitte, quasi gereinigt von Störfaktoren und Artefakten, welche von Interesse sind.

## Literaturverzeichnis

- Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child/Fetal Neonatal Ed 92 (2007) 62 - 67
- Anceschi MM, Ruozi-Berretta A, Piazzè JJ, Cosmi E, Cerekja A, Meloni P, Cosmi EV. Computerized cardiotokography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. Int J Gynecol Obstet 86 (2004) 365 - 370
- Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 341 (1993) 938 – 941
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo C, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides K, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan L, Harman C. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol 109 (2007) 253 - 261
- Baschat AA, Gembruch U, Harmann CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol 18 (2001) 571 - 577
- Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harmann C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. Ultrasound Obstet Gynecol 33 (2009) 44 - 50
- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkitallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet 367 (2006a) 1674 - 1681
- Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. Physica A 364 (2006b) 423 - 434
- Bekedam DJ, Visser HA, Mulder EJH, Poelmann-Weesjes G. Heart rate variation and movement incidence in growth retarded fetuses: the significance of antenatal late heart rate decelerations. Am J Obstet Gynecol 157 (1987) 126 - 133
- Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 23 (2004) 119 - 125

- Dawes GS, Houghton CRS, Redman CWG. Baseline in human fetal heart-rate records. *Br J Obstet Gynaecol* 89 (1982) 270 – 275
- Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Short term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol* 80 (1992) 673 - 678
- Dawes GS, Redman CWG, Smith JH. Improvements in the registration and analysis of fetal heart rate records at the bedside. *Br J Obstet Gynaecol* 92 (1985) 317 - 325
- Dawes GS, Serra-Serra V, Moulden M, Redman CWG. Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynaecol* 101 (1994) 675 - 679
- Dawes GS, Visser GHA, Goodman JDS, Redman CWG. Numerical analysis of the human fetal heart rate: The quality of ultrasound records. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 43 - 52
- Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 102 (1995) 40 - 46
- Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32 (2008) 894 - 899
- Figueras F, Albela S, Bonino S, Palacio M, Barrau E, Hernandez S, Casellas C, Coll O, Cararach V. Visual analysis of antepartum fetal heart rate tracings: inter- and intra-observer agreement and impact of knowledge of neonatal outcome. *J Perinat Med* 33 (2005) 241 - 245
- Flynn AM, Kelly J. Evaluation of fetal well-being by antepartum fetal heart rate monitoring. *Br Med J* 1 (1977) 936 – 939
- Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, Johnson SE, DuBard ME, Roth TY, Hauth JC. Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994) 48 - 53
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 71 (2000) 1344 – 1352
- Graatsma EM, Mulder EJH, Lobmaier SM, Pildner von Steinburg S, Schneider KTM, Schmidt G, Visser GHA. Average acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. Under publication

- Hanson MA. Do we understand the control of fetal circulation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 75 (1997) 55 - 61
- Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 (2001) 564 - 570
- Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9 (1997) 152 - 161
- Henson G, Dawes GS, Redman CWG. Characterization of reduced heart rate variation in growth-retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 91 (1984) 751 - 755
- Huhn EA, Lobmaier S, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneider KT, Schmidt G. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 31 (2011) 509 - 14
- Jensen EC, Bennet L, Guild SJ, Booth LC, Stewart J, Gunn AJ. The role of the neural sympathetic and parasympathetic systems in diurnal and sleep state-related cardiovascular rhythms in the late-gestation ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297 (2009) 998 - 1008
- Jones CT, Robinson JS. Studies on experimental growth retardation in sheep. Plasma catecholamines in fetuses with small placenta. *J Dev Physiol* 5 (1983) 77 – 87
- Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos* 17 (2007) 015112
- Lee CY, Loreto PE, Logrand B. Fetal activity acceleration determination for evaluation of fetal reserve. *Obstet Gynecol* 48 (1976) 19 – 26
- Magee LA, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1997) 1233 - 1238
- Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F, Figueras, G, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 36 (2008) 277 - 281
- Manning Frank A. Fetal medicine, principles and practice. Kapitel 2, the fetal heart rate-generation of fetal heart rate patterns. Appleton & Lange Verlag Norwalk, Connecticut 1995

- Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: A randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1997) 1239 - 1247
- Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB, BOTS Jr und RSGM. Are there behavioural states in the human fetus? *Early human development* 6 (1982) 177 – 195
- Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Visser GH. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 89 (2000) 27 - 33
- Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Westers P, Visser GHA. Numerical fetal heart rate analysis: nomograms, minimal duration of recording and intrafetal consistency. *Prenatal and Neonatal Med.* 3 (1998) 314 – 322
- Pardey J, Moulden M, Redman CWG. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 186 (2002) 1095 – 1103
- Ribbert LSM, Snijders RJM, Nicolaides KH, Visser GHA. Relation of fetal blood gases and data from computer assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 98 (1991) 820 - 823
- Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellanti U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78 (1999) 493 - 500
- Schneider H, Schneider KTM. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) in „Die Geburtshilfe“ Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006, 3. Auflage, 523 - 546
- Schneider KTM, Steiner H. Der SGA-Fetus – die intrauterine Wachstumsrestriktion in „Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie“ Steiner H, Schneider KTM, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008, 2. Auflage, 73 - 81
- Schneider R, Bauer A, Barthel P, Schmidt G. libRASCH: a programming framework for transparent access to physiological signals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 5 (2004) 3254 - 3257
- Schumann AY, Kantelhardt JW, Bauer A, Schmidt G. Bivariate phase-rectified signal averaging. *Physica A* 387 (2008) 5091 - 5100
- Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and bethamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: A randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 105 (1998) 749 - 755



- Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CWG. Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34 (2009) 74 - 79
- Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman C. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 115 (2008) 1101 - 1107
- Smith JH, Anand KJS, Cotes PM, Dawes GS, Harkness RA, Howlett TA, Rees LH, Redman CWG. Antenatal fetal heart rate variation in relation to the respiratory and metabolic status of the compromised human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 95 (1988) 980 - 989
- Snijders RJM, Ribbert LSM, Visser GHA, Mulder EJH. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 166 (1992) 22 - 27
- Street P, MRCS, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol* 165 (1991) 515 - 523
- Thornton JG, GRIT study group members. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 364 (2004) 513 - 20
- Thornton JG, Pickles V, GRIT study group members. When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 67 (1996) 121 - 126
- Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 (2007) 750 - 756
- Visser GHA, Dawes GS, Redman CWG. Numerical analysis of the normal human antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 88 (1981) 792 - 802
- Visser GHA, Huisjes HJ. Diagnostic value of the unstressed antepartum cardiotocogram. *Br J Obstet Gynaecol* 84 (1977) 321 - 326
- Visser GHA, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: Correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 162 (1990) 698 - 703

<https://trufflestudy.org/truffle/docutruffle/StudyProtocol.htm>

## Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1: ..... Bericht einer Analyse nach Dawes/Redman*

*Abbildung 2: ..... Definition der Ankerpunkte*

*Abbildung 3: ..... Definition der Tachogramme*

*Abbildung 4: ..... Phasengleichrichtung der Tachogramme*

*Abbildung 5: ..... Phasengleichrichtung (A) und Signalmittelung (B)*

*Abbildung 6: ..... Zentrale Amplitude*

*Abbildung 7: ..... Box plots der matched pairs*

*Abbildung 8: ..... Berechnung der AAC*

*Abbildung 9: ..... Signalgemittelte Tachogramme beider Gruppen*

*Abbildung 10: ..... Berechnung der optimalen cut-off Werte*

*Abbildung 11: ..... Box plots zum Vergleich der beiden Methoden*

*Abbildung 12: ..... ROC-Kurven für AAC und STV*

*Abbildung 13: ..... Korrelation von STV und AAC*

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ..... *Biophysikalisches Profil (Nach Manning et al. 1996)*

Tabelle 2: ..... *Bewertung der Einzel-Parameter der FHF*  
..... *(modifiziert n. FIGO und RCOG)*

Tabelle 3: ..... *Daten der matched pairs*

Tabelle 4: ..... *Dopplerwerte der IUGR Gruppe*

Tabelle 5: ..... *Geburtsoutcome*

Tabelle 6: ..... *Mittelwerte von STV und AAC in IUGR- und Kontrollgruppe*

Tabelle 7: ..... *Pathologische STV- und AAC-Werte*

## Lebenslauf

**Silvia Martina Lobmaier**

### Persönliche Daten

---

Adresse	Prinzregentenstr. 116, 81677 München
Telefon	089/18910300, 0179/7773687
Email	<a href="mailto:silvia_lobmaier@hotmail.com">silvia_lobmaier@hotmail.com</a>
Geburtsdaten	17. Februar 1982, Moosburg a.d. Isar
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig, keine Kinder

### Beruf und Ausbildung

---

Jan 2011	DEGUM I
Feb 2009	Ausbildung i.R. von Prüfarztkursen (vertraut mit dem Arzneimittelgesetz, GCP-V, der Deklaration von Helsinki und der EU-Richtlinie 2001/20/EG ICH-GCP)
Seit Feb 2008	Assistenzärztin an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar
Nov 2007	Abschluss des Medizinstudiums an der Technischen Universität München, Staatsexamen mit 2,0
Aug 2006- Juli 2007	Praktisches Jahr: <ul style="list-style-type: none"><li>- Gynäkologie in der Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar</li><li>- Innere Medizin am „Hospital Nacional Arzobispo Loayza“, Lima (Peru)</li><li>- Chirurgie am Klinikum rechts der Isar</li></ul>

März 2006	Famulatur an der Universitäts-Frauenklinik „Instituto Nacional Materno Perinatal“ in Lima (Peru)
2005	Beginn der Promotionsarbeit zum Thema „Neue Methode bei intrauteriner Wachstumsrestriktion: Phasengleichgerichtete Signalmittelung der fetalen Herzfrequenz
Aug 2005	Famulatur in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar
Sep 2004- Apr 2005	Auslandsstudium an der „Universidad Complutense“ in Madrid (Spanien)
Okt 2003- Nov 2007	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München, Staatsexamen mit 2,0
Okt 2001- Sep 2003	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Physikum mit 2,6
Sep 1992-Jun 2001	Karl-Ritter-von-Frisch-Gymnasium Moosburg Abitur mit 1,8

#### Kongressteilnahmen und Vorträge

---

Juni 2011	Teilnahme am 2nd International Workshop on Perinatal Biomagnetism, Jena. Präsentation eines freien Vortrags: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PRSA as a new parameter for surveillance of fetuses with IUGR</li> </ul>
Okt 2010	58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München. Präsentation von 2 Vorträgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Betamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate</li> <li>- Fetal heart rate pattern throughout gestation and fetal behaviour</li> </ul>
April 2010	Teilnahme am 2. Senckenbergischen Fortbildungskongress für Pränatalmedizin und Geburtshilfe der Frauenklinik des Bürgerhospitals Frankfurt am Main

Okt 2009 Teilnahme am 9<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine, Berlin.

Präsentation von 2 Vorträgen:

- Freier Vortrag "PRSA as a new parameter for surveillance of fetuses with IUGR- a prospective study"
- Vortrag beim Satelliten Symposium "The next generation" zum Thema "PRSA- a new parameter for surveillance of IUGR fetuses"

Mai 2009 Teilnahme am 24. Deutschen Kongress für Perinatale Medizin, Berlin. Präsentation von 2 Poster:

- „Akutes Abdomen bei Teratokarzinom in der Schwangerschaft“
- „PRSA als ein neuer Parameter zur Überwachung wachstumsretardierter Feten- eine prospektive Studie“

#### Laufende Studien

---

Apr 2010 Einfluss der Lungenreife-Induktion auf die fetale Herzfrequenzvariabilität: STV versus AAC

Sep 2009 Prüffärztin der Plan B Studie (Adjuvante CTX bei Mammakarzinom)

Mai 2009 Prüffärztin einer Longitudinalstudie zur „Anwendung der PRSA auf CTG und fetales EKG bei Wachstumsretardierung“

#### Veröffentlichungen

---

- New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. EA Huhn, S Lobmaier, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneiter KT, Schmidt G. Prenat Diagn 31 (2011) 509 – 514

- Oxytocin bei der elektiven Sectio: Wird es noch routinemäßig nach Entwicklung des Neugeborenen empfohlen und in welcher Dosis? Wie ist es mit Nebenwirkungen und Risiken? SM Lobmaier , J Ortiz , S Pildner von Steinburg , KTM Schneider, Gynäkologische Praxis 2010
- Phase-rectified signal averaging as a new method for surveillance of growth restricted fetuses: a prospective observational study. SM Lobmaier, EA Huhn, A Müller, T Schuster, JU Ortiz, KT Schneider, S Pildner von Steinburg, G Schmidt, zur Publikation eingereicht
- Average acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. EM Graatsma, EJH Mulder, SM Lobmaier, S Pildner von Steinburg, K TM Schneider, G Schmidt, GHA Visser, zur Publikation eingereicht



## **Danksagung**

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. KTM Schneider für die Überlassung des Themas und für die fachliche und persönliche Unterstützung, mit der er die Arbeit von Anfang an begleitet hat.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. Pildner von Steinburg, die durch ihr Engagement und ihre konstruktive Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Biosignalverarbeitung aus der I. Med. Klinik, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. G. Schmidt, der durch die Entwicklung der PRSA und seinen fächerübergreifenden Weitblick die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Alexander Müller bedanken, der stets ansprechbar und überaus hilfsbereit war und mich durch seine Kompetenz erheblich bei der Auswertung und Berechnung der ermittelten Rohdaten unterstützt hat.

Vielen Dank auch an die Kollegen aus der Geburtshilfe, allen voran Herrn Dr. Javier Ortiz, die mir durch viele Diskussionen und Anregungen an den entscheidenden Stellen weitergeholfen haben und den Blick für das Wesentliche geschärft haben.

Herzlich danken möchte ich Herrn Dr. Tibor Schuster für seine kompetente Beratung in statistischen Fragen.

Dankeschön an all meine Freunde für das geduldige Aushalten und die zahlreichen Hilfestellungen.

Nicht zuletzt möchte ich einen ganz besonders herzlichen Dank an meine Familie richten, die mir meinen beruflichen Werdegang ermöglicht hat und mich zu jeder Zeit mit Enthusiasmus unterstützt hat.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

---

Ort,

Datum

Unterschrift

