



Technische Universität München

Fakultät für Medizin
Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktion: Prof. Dr. Marion B. Kiechle)

Einfluss verschiedener intrapartaler
Analgesieverfahren auf das
fetale Autonome Nervensystem

Thomas Martin Hammerl

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Silvia Lobmaier
2. apl. Prof. Dr. Bettina Kuschel

Die Dissertation wurde am 23.01.2019 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 11.06.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	4
1	Einleitung	5
1.1	Intention	5
1.2	Anatomie und Physiologie der Geburt.....	5
1.3	Der intrapartale Schmerz	8
1.4	Methoden der analgetischen Therapie	9
1.5	Das Vegetativum des Menschen.....	13
1.6	Einschätzung des Vegetativums durch Analyse des Herzschlags .	15
1.6.1	Lineare Verfahren	16
1.6.2	Komplexe Verfahren	17
1.6.3	Beurteilung mit Hilfe phasengleichgerichteter Signalmittelung	18
1.7	Zielsetzung.....	20
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Datenerhebung	21
2.2	Erhobene Parameter und statistische Methoden	23
2.3	Phasengleichgerichtete Signalmittelung	24
3	Ergebnisse	27
3.1	Auswertung der erhobenen maternalen Parameter	27
3.1.1	Vergleichbarkeit der Kollektive.....	27
3.1.2	Einflüsse von Gesundheit und Lebensführung	31
3.1.3	Der Geburtsverlauf	35
3.2	Auswertung der erhobenen fetalen Parameter.....	40

3.3	Analyse durch PRSA-Methode.....	46
3.3.1	Veränderungen durch die Applikation des Analgetikums.....	47
3.3.1.1	Vergleich vor und nach analgetischer Therapie.....	48
3.3.1.2	Vergleich der PRSA-Werte nach Schmerzmittelgabe zwischen den Gruppen.....	52
3.3.2	Veränderungen vor der Geburt.....	56
4	Diskussion.....	60
4.1	Bewertung des Kollektivs.....	60
4.2	Beurteilung des Geburtsverlaufs.....	61
4.3	Klinische Einschätzung des Neugeborenen.....	62
4.4	Beurteilung des fetalen Autonomen Nervensystems mit Hilfe der phasengleichgerichteten Signalmittelung.....	64
4.5	Limitationen und Stärke der Studie.....	67
4.6	Ausblick.....	69
5	Zusammenfassung.....	71
6	Literaturverzeichnis:.....	73
7	Abbildungsverzeichnis:.....	89
8	Tabellenverzeichnis.....	91
9	Lebenslauf.....	92
10	Danksagung.....	96
11	Erklärung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

AAC	mittlere Akzelerationskapazität
ADC	mittlere Dezelerationskapazität
ANS	Autonomes Nervensystem
fANS	fetales Autonomes Nervensystem
ApEn	Approximate Entropy
AV-Blockade	atrioventrikuläre Blockade
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CTG	Kardiotokogramm
EKG	Elektrokardiogramm
HFV	Herzfrequenzvariabilität
IQR	Interquartilenabstand
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
i.v.	intravenös
Lig.	Ligamentum
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LWK	Lendenwirbelkörper
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PCA	Patienten kontrollierte Analgesie
PDA	Periduralanalgesie
PRSA	Phasengleichgerichtete Signalmittelung
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	Kurzzeitvariation

1 Einleitung

1.1 Intention

Primum non nocere, das Verbot zu schaden, ist seit jeher eine Maxime ärztlichen Handelns, die sich schon im Eid des Hippocrates findet und in der heutigen Medizinethik einen hohen Stellenwert besitzt (Hippokrates ca. 460 - ca. 370 v. Chr.). Dies gilt insbesondere bei der Geburt, wenn in physiologische Abläufe steuernd eingegriffen werden soll. Im modernen Geburtsmanagement spielt die Linderung des Geburtsschmerzes eine zunehmende Rolle, um der werdenden Mutter ein positives Erlebnis zu ermöglichen. Gleichzeitig muss die Gesundheit von Mutter und Kind im Vordergrund stehen. Der aktuelle Wissenstand zur Wirkung medikamentöser Interventionen vor allem auf den Fetus ist noch nicht ausreichend und deshalb bedarf es systematischer Analysen an einem möglichst breiten Patientenmaterial. Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es daher, dem Einfluss verschiedener intrapartaler Analgesieverfahren auf den Geburtsverlauf sowie das Vegetativum des Kindes nachzugehen.

1.2 Anatomie und Physiologie der Geburt

Bei einer komplikationslosen Geburt eines regelhaft positionierten Feten müssen die weibliche Anatomie, die Größe und Form des kindlichen Kopfes und die Wehentätigkeit, als Geburtskräfte, aufeinander abgestimmt sein. Der maternale Geburtskanal kann in das knöcherne Becken und den Weichteilkanal unterteilt werden. Mit seiner gynäkoiden Formgebung ist das weibliche Becken an den Geburtsvorgang angepasst. Es weist im Gegensatz zum männlichen Becken einen querovalen Beckeneingang und einen längsovalen Beckenausgang auf. Die vier wichtigsten Beckenebenen mit anatomischer Begrenzung sind in folgender Abbildung aufgeführt:

Durchmesser		Normalwert (cm)	Umfang		Normalwert (cm)
gerader Durchmesser	Diameter frontooccipitalis	12,0	Hutmaß	Circumferentia frontooccipitalis	34
kleiner schräger Durchmesser	Diameter suboccipitobregmaticus ¹	9,5	Hinterhauptsumfang	Circumferentia suboccipitobregmatica ¹	32
großer schräger Durchmesser	Diameter mentooccipitalis ²	13,5		Circumferentia mentooccipitalis	38
großer querer Durchmesser	Diameter biparietalis	9,5			
kleiner querer Durchmesser	Diameter bitemporalis	8,0			

¹ Der Punkt, an dem Pfeilnaht und Kranznaht aufeinandertreffen (im Bereich der großen Fontanelle), wird als „Bregma“ bezeichnet.
² größter Durchmesser des kindlichen Kopfes am Geburtstermin

Abbildung 1: Beckenebenen (Gätje, R. 2011, /S.419)

Den dehnbaren Anteil des Geburtskanals bildet der Weichteilkanal. Er ist zum größten Teil im knöchernen Becken gelegen, besteht aus dem unteren Anteil des Uterus mit Zervix, der Vagina und der Beckenbodenmuskulatur und wird während der Geburt durch hormonelle Einflüsse weicher, sodass der kindliche Kopf diesen Strukturen, nach starker Dilatation, wie durch ein Führungsrohr folgt. Durch die unvollkommene Verknöcherung des fetalen Schädels wird eine gewisse Verformbarkeit erreicht, die eine Anpassung an den Geburtskanal und damit die natürliche Geburt ermöglicht. Die treibende Kraft der Geburt sind die Wehen, so werden rhythmische Kontraktionen des Myometriums des Corpus Uteri bezeichnet. Dabei verkürzt sich aktiv die glatte Muskulatur des Uterus koordiniert vom Fundus zur Zervix. Physiologisch treten schon im Verlauf der Schwangerschaft unregelmäßig Wehen auf. In der folgenden Abbildung sind die Wehenarten und ihre Charakteristika gezeigt:

Phase und Wehentyp	Frequenz	Druck	Beschreibung
Schwangerschaft			
– „Alvarez-Wellen“	alle 2–3 min	10–15 mmHg (niedrige Intensität)	– ab der 20. SSW – unkoordinierte, lokale Kontraktionen
– „Braxton-Hicks-Kontraktionen“	max. alle 20 min (unregelmäßig)	15–20 mmHg (intensiver)	– 20.–30. SSW – vereinzelte, stärkere Kontraktionen des gesamten Uterus
– Senkwehen	unregelmäßig	bis zu 30–40 mmHg	– 4–5 Wochen vor der Geburt – bewirken Eintritt des Kopfes ¹ ins kleine Becken – Fundus rückt tiefer (ca. 2–3 cm)
– Vorwehen	unregelmäßig	bis zu 30–40 mmHg	– letzte Tage vor der Geburt – z.T. schmerzhaft – tragen zur Verkürzung und Auflockerung der Zervix bei – Kopf ¹ wird fest auf den Beckeneingang gedrückt – noch nicht muttermundwirksam
Geburt			
– Eröffnungswehen	alle 5–10 min (regelmäßig), im Verlauf zunehmend	40–60 mmHg	– Wehendauer ca. 30–60 sec – schmerzhaft – erhöhen den Ruhetonus – Erweiterung des Muttermundes – weiteres Tiefertreten des Kopfes ¹ – Dauer: Erstpara bis 12 h, Multipara 2–8 h
– Austreibungswehen	alle 4–6 min (regelmäßig)	150–200 mmHg	– nach vollständiger Muttermundöffnung: reflektorische Zunahme von Druck und Frequenz – „schieben“ Kind durch Geburtskanal – Dauer: Erstpara bis 50 min, Multipara bis 20 min
– Presswehen	alle 2–3 min	bis zu 200 mmHg	– zusätzlich Einsatz der Bauchpresse (aktive Mitarbeit der Gebärenden verkürzt die Pressphase) – hoher intrauteriner Druck – führen zur Geburt des Kindes
– Nachgeburtswehen	nachlassend, unregelmäßig	nachlassend	– wesentlich schwächere Uteruskontraktionen – Lösung und Austreibung der Plazenta – Tonisierung des Myometriums → Blutstillung – Dauer: ca. 10 min
Wochenbett			
– Nachwehen	v. a. nach dem Stillen	kaum spürbar	– lokale Kontraktionen zur weiteren Blutstillung und Involution (Rückbildung) des Uterus – gefördert durch Oxytozinausschüttung beim Stillen

¹ bzw. vorangehender Kindsteil; SSW: Schwangerschaftswoche

Abbildung 2: Wehentypen (Gätje, R. 2011 /S.422)

Treten die Wehen innerhalb einer Stunde regelmäßig mindestens alle 5 - 10 Minuten muttermundwirksam auf oder kommt es zu einem Blasensprung, das heißt die Fruchthäute der Fruchtblase reißen ein und Fruchtwasser geht ab, spricht man vom Geburtsbeginn. Dieser wird multifaktoriell in Gang gesetzt, wobei die einzelnen Reize komplex zusammenwirken. Das hormonelle System der Mutter beeinflusst die Geburt vor allem durch Oxytocin, Östrogen, Progesteron, Prostaglandine, CRH und Kortisol. Mechanische Reize, wie zum Beispiel die Dehnung des Uterus, nehmen ebenso wie die Reife des Kindes Einfluss auf den Geburtszeitpunkt. Die fetale Produktion von Oxytocin ist um

den Geburtstermin stark gesteigert. Es tritt durch die Plazenta in den maternalen Blutkreislauf über und stimuliert im Myometrium des Uterus den Beginn der Wehentätigkeit (Kiechle 2010).

Klinisch lässt sich die Geburt in drei Phasen aufteilen. Die Eröffnungsphase ist der Zeitraum von Beginn der Geburt bis zu vollständigen Öffnung des Muttermundes auf ca. zehn Zentimeter.

Im ersten Teil der Austreibungsperiode tritt der kindliche Kopf nach unten bis zum Beckenboden. In der anschließenden aktiven Pressperiode kommt es zur Austreibung des Kindes durch den Geburtskanal unter aktiver Mithilfe der Kreißenden. Während der Wehen, vor allem der Presswehen, kann es hierbei durch den hohen intrauterinen Druck physiologisch zu passagerer fetaler Hypoxie kommen.

Mit dem Abnabeln des Kindes beginnt die Nachgeburtsphase, sie endet mit der Ausstoßung der Plazenta (Breckwoldt, Kaufmann et al. 2007 /S.419-420, Kiechle 2010 /S.384-386).

1.3 Der intrapartale Schmerz

Die Geburt stellt den einzigen physiologisch schmerzhaften Prozess dar. Wie auch bei anderen Schmerzen liegt der Nutzen des Geburtsschmerzes darin, die Betroffenen zu warnen und auf das aktuelle Geschehen aufmerksam zu machen. Man unterscheidet den viszerale Kontraktions- und Wehenschmerz und den somatischen Dehnungsschmerz des Weichteilkanals. Letzterer tritt nur während der Austreibungsperiode auf und wird durch starke mechanische Reize auf somatosensible hochschwellige und polinodale Nozirezeptoren in Bindegewebe und Haut von Vagina, Vulva, Perineum und Weichteilen des Beckenbodens hervorgerufen. Da während des gesamten Geburtsverlaufes Wehentätigkeit stattfindet, stellt der viszerale Kontraktionsschmerz den Hauptbestandteil der nozizeptiven Wahrnehmung. Wehen werden ab einem intrauterinen Druck von 20-25 mmHg als schmerzhaft empfunden, da ab dieser Schwelle die viszerale Druck- und Dehnungsrezeptoren des Corpus und der Cervix uteri aktiviert werden. Die viszerale Reizweiterleitung übernehmen

marklose C-Fasern aus den Rückenmarkssegmenten Th 10 bis L1. Myelinisierte A- δ Fasern leiten die somatische Nozizeption an Th10 bis L1 und S4 - S5.

Allgemein werden viszerale Schmerzen als dumpf und diffus, somatischer Oberflächenschmerz als hell, scharf und gut lokalisierbar empfunden. Da die Schmerzwahrnehmung subjektiv ist, sind die Schmerzbewertung und damit der Leidensdruck der Kreißenden abhängig von der Gemütslage, der Persönlichkeitsstruktur, der aktuellen Situation und den bewussten und unbewussten Erfahrungen der Schwangeren. (Stauber and Weyerstahl 2005 /S.67-70, Klinke, Pape et al. 2009 /S.652-658, El-Wahab and Robinson 2014)

1.4 Methoden der analgetischen Therapie

Die Geburt kann ein extrem schmerzhafter Vorgang sein. Die Linderung dieser Schmerzen ist eine humanitäre Pflicht und ermöglicht der Frau einen positiven Beginn der Mutterschaft (Wilson, MacArthur et al. 2016). Besteht der Wunsch nach einer natürlichen Geburt, können sich Akupunktur und Akupressur positiv auf das physische und psychische Befinden der Frau auswirken (Schlaeger, Gabzdyl et al. 2017).

Bei langem Geburtsverlauf oder starken Verspannungen in der Eröffnungsperiode kann eine Spasmolyse bereits eine Schmerzreduktion bewirken und das Fortschreiten der Geburt beschleunigen. Nebenwirkungen auf den Fetus sind nicht bekannt (Kiechle 2010 /S.390). Am Klinikum rechts der Isar werden dazu 20 Milligramm Butylscopolaminbromid intravenös (i.v.) verabreicht. Zusätzlich kommt als leichtes Schmerzmittel der WHO-Stufe 1 ein Gramm Paracetamol i.v. als Kurzinfusion zum Einsatz.

Darüber hinaus steht eine Vielzahl analgetischer Verfahren zur Verfügung. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit betrachteten Methoden zur Schmerzreduktion behandelt.

Die Verwendung von Opiaten in der Geburtshilfe ist seit der Antike bekannt, jedoch nutzt man heute moderne Opioide und Applikationsformen. Das am längsten benutzte Verfahren stellt die intravenöse Infusion von Pethidin

(Dolantin[®]) oder Meptazinol (Meptid[®]) als Kurzinfusion dar. In unserem Haus werden entweder 100 mg Pethidin oder 100 mg Meptazinol in 100 ml isotoner Kochsalzlösung verabreicht. Die beiden Opiode haben die 0,1-0,2-fache Stärke von Morphin und sind in ihrer analgetischen Wirkung sowie im Nebenwirkungsprofil vergleichbar (Ullman, Smith et al. 2011, Aktories, Förstermann et al. 2013 /S.218-227, Singer, Jank et al. 2016). Vorteile dieser Methode liegen in einer schnell einsetzenden Analgesie sowie einer leichten Sedierung der Kreißenden. Bei einer zu hoher Dosierung treten die Nebenwirkungen, wie Atemdepression, Hypotension und Übelkeit, in den Vordergrund. Einen wesentlichen Nachteil stellt der rasche Übertritt der beiden Stoffe aus dem mütterlichen Blut über die Plazenta in den kindlichen Kreislauf dar (Scherer and Holzgreve 1995). So konnte gezeigt werden, dass Pethidin signifikant die fetale Herzfrequenzvariabilität negativ beeinflusst (Kariniemi and Ammala 1981, Hill, Alexander et al. 2003, Sekhavat and Behdad 2009, Engel, Velde et al. 2011). Je nach Dosierung und Abstand zwischen Applikation und Geburt kann es zur respiratorischen Insuffizienz des Neugeborenen kommen (Kiechle 2010 /S.390, Singer, Jank et al. 2016).

Die aktuelle Standardmethode zur Geburtsschmerz lindering ist die Periduralanästhesie (PDA). Dabei wird ein Lokalanästhetikum und ein Opioid auf Höhe LWK 3 – 4 in den Periduralraum zwischen Dura mater und Lig. flavum injiziert und durch fraktionierte Dosierung die gewünschte Ausbreitung ermittelt (Kretz and Teufel 2006 /S.385, Breckwoldt, Kaufmann et al. 2007). Die Kombination aus Lokalanästhetikum und Opioid reduziert die jeweiligen Einzeldosen und damit die Nebenwirkungen. So wird die Wahrscheinlichkeit einer vaginal operativen Entbindung oder eines Kaiserschnittes durch zusätzliche Verwendung eines Opioids verringert (Scherer and Holzgreve 1995, Engel, Velde et al. 2011). Auch kann eine selektive Ausschaltung der sensiblen Nervenfasern erreicht werden, sodass die Kreißende weiterhin aktiv am Geburtsvorgang mitwirken kann. Sufentanyl ist das einzige in Deutschland für die peridurale Injektion zugelassene Opioid (Kretz and Teufel 2006). Es besitzt eine 700-1000-fache Potenz gegenüber Morphin (Aktories, Förstermann et al. 2013 /S.218-227). Nach einer periduralen Dosis kleiner 30 µg kann es zwar im Blut der Mutter nachgewiesen werden, nicht aber im fetalen Blut (Scherer and

Holzgreve 1995). Große Dosen führen hingegen zu einem Abfall der fetalen Herzfrequenz (Van de Velde, Teunkens et al. 2004). Ropivacain hat sich als Lokalanästhetikum im klinischen Gebrauch durchgesetzt, da es eine geringere Neuro- und Kardiotoxizität besitzt (Wolfler, Salvo et al. 2010).

In unserer Frauenklinik werden bei der PDA zunächst eine Testdosis von 3 ml Bupivacain 0,125% durch einen Periduralkatheter injiziert. Anschließend werden 6 - 8 mg Ropivacain mit 4,5 - 6 µg Sufentanyl epidural verabreicht. Diese Dosis wird alle 90 – 120 min bei Bedarf wiederholt.

Voraussetzung für die PDA ist eine intakte Blutgerinnung, das Einsetzen von Geburtswehen und in der Regel die Öffnung des Muttermunds auf mindestens 3 cm (Kretz and Teufel 2006, Breckwoldt, Kaufmann et al. 2007). Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitigere PDA-Anlage die Geburtsdauer und die Kaiserschnitttrate nicht signifikant beeinflusst (Osuna-Zazueta, Jaime-Alejo et al. 2013). Einem maternalen Blutdruckabfall nach PDA-Anlage kann durch Infusion von 1l Elektrolytlösung vorgebeugt werden. Trotzdem wird zur kontinuierlichen Überwachung der Patientin geraten (Nielsen, Erickson et al. 1996). Einer möglichen Wehenschwäche wirkt eine frühzeitige Oxytocingabe entgegen (Miller 1997, Breckwoldt, Kaufmann et al. 2007). Die Kontraktilität des Uterus bleibt nach PDA erhalten (Newton, Schroeder et al. 1995).. Ekeus et al. finden einen direkten Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Wahrscheinlichkeit einer PDA (Ekeus, Hjern et al. 2009). Bei Patientinnen mit PDA unterscheidet sich die fetale Sauerstoffsättigung nicht signifikant von einer Kontrollgruppe ohne Analgesie (Caliskan, Ozdamar et al. 2010). Im Vorher-Nachher- Vergleich ist jedoch die fetale Sauerstoffsättigung nach einer PDA-Anlage signifikant erniedrigt (East and Colditz 2002).

Eine fortschrittlichere und noch recht innovative Methode der intravenösen Analgesie stellt in der Geburtshilfe die PCA (patient-controlled analgesia) dar, bei der die Kreißende je nach ihrem Bedürfnis eine Bolusgabe von Remifentanyl anfordert. Am Klinikum rechts der Isar enthält eine Einzeldosis 20 µg Remifentanyl, die von der Gebärenden maximal alle vier Minuten abgerufen werden kann. Dieses Setting wird von der Patientin als sehr positiv empfunden, da die Schmerzlinderung selbst bestimmt werden kann. Die

Patientenzufriedenheit bei der PCA ist höher als bei intravenösen Opioiden (Reynolds 2010, Weibel, Jelting et al. 2017). Der Schmerz und damit die Notwendigkeit für Analgesie steigen mit zunehmender Wehentätigkeit. Remifentanyl ist ein starker μ -Antagonist mit sehr schnellem Wirkeintritt und sehr kurzer Plasmahalbwertszeit; die Wirkstärke entspricht ca. dem 200-fachen von Morphin (Tveit, Seiler et al. 2012). Bei Erwachsenen wurde nachgewiesen, dass Remifentanyl das autonome Gleichgewicht verändert, indem der Parasympathikus stimuliert wird. Dieser vagotonische Effekt kann für Bradykardie und AV-Blockade verantwortlich gemacht werden (Wujtewicz, Hasak et al. 2016). Die sedierende Wirkung kann den Atemantrieb vermindern, was zum Abfall der Sauerstoffsättigung des maternalen Blutes führen kann. Deshalb erfordert der PCA-Einsatz ständige Überwachung und die Möglichkeit der Sauerstoffapplikation (Douma, Middeldorp et al. 2011, Tveit, Seiler et al. 2012). Noseir et al. findet jedoch bei leicht sedativen und ausreichend analgetischen Dosen von Remifentanyl keine signifikanten Veränderungen bei Herzfrequenz und Vegetativem Nervensystem (Noseir, Ficke et al. 2003). Das Opioid übertritt leicht die Plazentaschranke und kann somit auch den Feten durch die sedierende Wirkung und den damit einhergehenden Herzfrequenzabfall gefährden (Shen, Wu et al. 2013, Tveit, Halvorsen et al. 2013). Deshalb muss auch hier die Dosis pro Zeiteinheit auf ein sicheres Maß begrenzt sein (Shen, Wu et al. 2013). So bewahrheitet sich der Satz von Paracelsus: „Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift sei.“ (Paracelsus 1538). Da die PCA unter Geburt erst wenige Jahre klinisch zum Einsatz kommt, ist noch wenig zu ihrem Nutzen oder ihrem Einfluss auf den Feten untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die PDA der PCA bei der Schmerzreduktion überlegen ist, die Patientenzufriedenheit aber keinen Unterschied aufweist (Anim-Somuah, Smyth et al. 2011, Douma, Middeldorp et al. 2011, Weibel, Jelting et al. 2017) In der Literatur stellt sich häufig die Frage nach den Auswirkungen der peripartalen Analgesie auf die fetale Herzfrequenz. Die Untersuchungen sind jedoch aufgrund der verwendeten Medikamente, deren Dosierung und unterschiedlicher Methodik schwer zu vergleichen. Auch kommen die einzelnen Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen. So

beschreiben St. Amant et al. keinen Unterschied bei der periduralen Applikation verschiedener Opioide auf die fetale Langzeitvariation des Herzschlages im Vergleich untereinander und zu einer Placebogruppe (St Amant, Koffel et al. 1998). Andere Autoren finden Veränderungen der kindlichen Herzfrequenzvariabilität (Wolfler, Salvo et al. 2010, Engel, Velde et al. 2011). Neben dem direkten medikamentösen Einfluss werden auch maternale Veränderungen aufgrund der Schmerzreduktion verantwortlich gemacht. Die Lagerung der Kreißenden jedoch verändert bei der Periduralanästhesie das Risiko von verlängerten Dezelerationen nicht (Eberle, Norris et al. 1998). Das verminderte Schmerzniveau verringert die Adrenalinausschüttung, damit ändert sich das maternale Catecholamingleichgewicht, was zu einer erhöhten Uterusaktivität führt. Der verstärkte Uterustonius ist eine mögliche Ursache für kindlichen Dysstress. Gleichzeitig kann die medikamentöse Sympthotomie zu einer maternalen Hypotension und damit zu einer verringerten placentaren Durchblutung, die die fetale Herzfrequenz negativ beeinflusst, führen (Capogna 2001, Wolfler, Salvo et al. 2010, Engel, Velde et al. 2011, Miller, Cypher et al. 2013). In zahlreichen Studien wird eine Verlängerung der Austreibungsperiode sowie der aktiven Geburtsphase beobachtet (Thorp and Breedlove 1996, Miller 1997, Halpern, Leighton et al. 1998, Zhang, Klebanoff et al. 2001, Alexander, Sharma et al. 2002, Anim-Somuah, Smyth et al. 2011). Das Risiko für eine vaginal operative Geburt oder sekundäre Sectio ist dadurch jedoch nicht erhöht (Halpern, Leighton et al. 1998, Zhang, Klebanoff et al. 2001).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass sowohl die intravenöse Opioidgabe, als auch die PCA und PDA den Geburtsverlauf und den fetalen Herzschlag beeinflussen können; die PDA scheint hierbei den geringsten Effekt zu haben. Die Ursache und Signifikanz dieser Beobachtung sind nicht umfänglich geklärt, weshalb weitere Studien empfohlen werden.

1.5 Das Vegetativum des Menschen

Das Vegetative Nervensystem des Menschen wird auch Autonomes Nervensystem (ANS) genannt und beeinflusst alle Organe außer der Skelettmuskulatur. Es koordiniert und integriert unbewusst die

Körperfunktionen, die die innere Homöostase aufrechterhalten, und adaptiert diese an externe und interne Belastungen. Neben den allgemeinen Regelmechanismen auf Zellfunktionen durch das hormonelle System, stellt das Vegetativum durch direkte Innervation einen zweiten, schnelleren Weg zur Einflussnahme auf Organsysteme dar. Nach Lage und Funktion lässt es sich in zwei efferente periphere neuronale Netzwerke unterteilen. Die präganglionären Neurone des Sympathikus sitzen im Brust- und Lendenmark, wohingegen die des Parasympathikus kraniosakral beheimatet sind. Die afferenten autonomen Nerven aus der Peripherie werden hingegen nicht unterteilt (Schmidt and Lang 2007 /S.439-473, Klinker, Pape et al. 2009 /S.800-813). Obwohl das Herz Schrittmachergewebe besitzt und die Herzaktion von dort autonom ausgelöst wird, ist es durch die beiden vegetativen Efferenzen innerviert und geregelt. Parasympathikus und Sympathikus verhalten sich als Antagonisten. Durch die Freisetzung von Acetylcholin aus dem Nervus vagus stimuliert der Parasympathikus am Herzen vor allem die muskarinergen Rezeptoren, was zu einer erhöhten Kaliumleitfähigkeit der Membran und damit zu einer langsameren diastolischen Depolarisation führt. Das reduziert die Herzfrequenz. Die Sympathikuswirkung ist durch Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Die β -adrenergen Rezeptoren werden erregt und durch intrazellulärer cAMP vermittelte Signaltransduktion wird die diastolische Depolarisation der Schrittmacherzellen beschleunigt und damit die Herzfrequenz erhöht (Electrophysiology 1996, Löllgen 1999, Klinker, Pape et al. 2009 /S.134-171).

Im Verlauf der Embryonalentwicklung beginnt das fetale Herz in der 6. Schwangerschaftswoche mit einer Frequenz von ca. 160 Kontraktionen pro Minute zu schlagen. Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer und der damit einhergehenden Reifung des Autonomen Nervensystems nimmt die Herzfrequenz auf ca. 120 - 140 pro Minute ab und die Variationsmuster werden komplexer (Dawes, Houghton et al. 1982). Dafür ist der zunehmende parasympathische Einfluss verantwortlich, dessen Entwicklung vor der des Sympathikus einsetzt (Ibarra-Polo, Guiloff et al. 1972, Dalton, Dawes et al. 1983, Wallwitz, Schneider et al. 2012, van Laar, Warmerdam et al. 2014). Ab der 30. Woche ist anhand der Herzfrequenzvariabilität ein Schlaf-Wach-

Rhythmus erkennbar (Pillai and James 1990). Ebenso verschiebt sich die sympathovagale Balance hin zu einer Sympathikusdominanz, die Ausdruck der autonomen Reife ist (Porta, Casali et al. 2008). David et al. hingegen beschreiben diese Beobachtung als Reduktion der sympathovagalen Balance (David, Hirsch et al. 2007). Im letzten Schwangerschaftsdrittel reagiert das fetale ANS (fANS) bereits auf äußere Einflüsse, wie Sauerstoffmangel oder Azidose. An Schaffeten konnte gezeigt werden, dass bereits eine leichte Azidose von pH = 7,29 statt pH = 7,35 die fetale Antwort auf akute Hypoxämie verändert. Dies geschieht auf hämodynamischer, metabolischer und hormoneller Ebene (Thakor and Giussani 2009). Somit ist der fetale Säure-Base-Haushalt einer der wichtigsten Einflussfaktoren für fetalen Stress (Wood 2009).

1.6 Einschätzung des Vegetativums durch Analyse des Herzschlags

Da das menschliche Herz sowohl von sympathischen als auch parasympathischen Einflüssen gesteuert wird, erlaubt die Auswertung des Herzschlags und dessen Schlag-zu-Schlag-Variabilität Rückschlüsse auf das gesamte vegetative System des Individuums (Akselrod, Gordon et al. 1981, Akselrod, Gordon et al. 1985, Wakai 2004). So reduziert sich zum Beispiel die mütterliche Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem Gestationsalter. Daraus kann abgeleitet werden, dass das maternale Vegetativum während der Schwangerschaft diversen Anpassungen unterworfen ist, ebenso wie der gesamte Organismus der Mutter zahlreiche Veränderungen durchläuft (Stein, Hagley et al. 1999).

Die präpartale Überwachung des kindlichen Herzschlags ist ein wichtiger Baustein des geburtshilflichen Managements im Kreißaal. Die visuelle Beurteilung der Veränderung der Herzfrequenz anhand von EKG und CTG-Aufzeichnungen ist jedoch unzuverlässig und subjektiv, da sie der Inter- und Intraobservervariation unterworfen ist (Figueras, Albela et al. 2005). Ebenso kann der neonatale Nabelschnurarterien-pH-Wert und damit das Azidoserisiko

nicht präpartal durch eine qualifizierte menschliche Interpretation des CTG zuverlässig vorhergesagt werden (Kundu, Kuehnle et al. 2017). Zur objektiven Beurteilung der Herzfrequenz und deren Variabilität empfehlen sich deshalb computergestützte Verfahren als bestmögliche Näherung für den Zustand des Vegetativums (Electrophysiology 1996, Wallwitz, Schneider et al. 2012, Signorini, Fanelli et al. 2014, Stampalija, Casati et al. 2015).

1.6.1 Lineare Verfahren

Seit ca. 1970 wurden unterschiedliche Methoden vorgestellt, um mehr Informationen aus dem abgeleiteten kindlichen Herzschlag zu gewinnen (Peters, Crowe et al. 2001). Bei der linearen Analyse der HFV und der Herzfrequenzkurve haben sich vor allem zeitbasierte Verfahren, wie die Langzeitvariation, die Kurzzeitvariation (STV) und die Betrachtung der Baseline, und frequenzbasierte Verfahren, wie die Power Spektrum Analyse, durchgesetzt (Annunziata, Tagliaferri et al. 2016). So konnte gezeigt werden, dass im letzten Trimenon bis zur 32. SSW der Einfluss des Parasympathikus vorherrscht und diese Zeit auch entscheidend für die Entwicklung des Autonomen Nervensystems ist. Ab der 32. SSW dominiert der Sympathikus (Schneider, Schleussner et al. 2009), der vor allem im wachen Zustand des Feten die Herzfrequenz moduliert. Dies prägt sich mit zunehmendem Gestationsalter vermehrt aus (Wallwitz, Schneider et al. 2012) und muss bei der Beurteilung des Feten berücksichtigt werden (Visser, Dawes et al. 1981). Studien an Schaffeten ergaben, dass sowohl die parasympathische als auch die sympathische Aktivität einen wichtigen Beitrag zur kurzzeitigen Herzfrequenzvariabilität auch im Schlaf leisten, nicht aber den circadianen Rhythmus maßgeblich beeinflussen (Jensen, Bennet et al. 2009). Ebenso stieg in Experimenten, bei denen die Nabelschnur der Schaffeten wiederholt kurzzeitig verschlossen wurde, der Sympathikotonus in der Zeit der Asphyxie und der anschließenden Erholungsphase stark an, während zwischen den Verschlusszeiten der Parasympathikus durch Sympathikussuppression dominierte. Dieses Phänomen wird am ehesten auf eine negative Rückkopplung durch ins Blut freigesetzte Catecholamine zurückgeführt (Lear,

Galinsky et al. 2016). Während der Geburt ist es die wichtigste Aufgabe, den Feten vor intrapartaler Asphyxie und deren Folgen zu schützen. Durch Analyse der fetalen Herzfrequenz im Verlauf der Geburt lassen sich beginnende Azidose und Asphyxie vom Normalbild unterscheiden (Chudacek, Anden et al. 2013). Die fetale Azidose geht mit einem Ungleichgewicht der vegetativen Kontrolle einher und kann besser durch die Dynamik des Herzschlags detektiert werden (Costa, Schnettler et al. 2014). Bei Feten mit erniedrigtem pH-Wert in der Nabelschnurarterie ist in den letzten 30 Minuten ante partum der Vagotonus signifikant erniedrigt. Man geht davon aus, dass bei anhaltender Azidose das vegetative Regulationsvermögen beeinträchtigt ist, was zu Dezelerationen und langsamerer Erholung der Herzfrequenz führt (Butruille, De Jonckheere et al. 2017). Die Herzfrequenzvariabilität ist dann stark verringert (van Laar, Peters et al. 2010). Allerdings wird eine weitere Standardisierung der Verfahren gefordert (Romano, Iuppriello et al. 2016, Cardoso, Silva et al. 2017).

1.6.2 Komplexe Verfahren

Der zunehmende technische Fortschritt ermöglichte es, auch komplexe, nicht lineare Algorithmen für die Beurteilung der fetalen Herzfrequenz und deren Variabilität heranzuziehen (Georgieva 2016). Spyridou et al. haben dazu eine Analyse mit Hilfe von Wavelets vorgestellt, die besser zwischen normalen und pathologischen Schwangerschaften unterscheiden kann als lineare Zeit- oder Frequenzparameter (Spyridou and Hadjileontiadis 2007). Auch Barros nützt Wavelets, jedoch wurde vorher noch der maternale Einfluss auf die Rohdaten herausgefiltert (Barros 2002). 1992 wurde von Dawes et al. und Pincus et al. eine 1990 vorgestellte statistisch mathematische Methode zur Beschreibung der Komplexität eines Signales, die Approximate Entropy (ApEn), für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei Feten implementiert (Dawes, Moulden et al. 1992, Pincus and Viscarello 1992). Damit konnte gezeigt werden, dass sich die Komplexität der Herzfrequenzmuster im Verlauf der Schwangerschaft erhöht, was auf die Reifung des fANS zurückzuführen ist (Van Leeuwen, Lange et al. 1999). Die meiste Information lässt sich aus den Herzfrequenzdaten jedoch durch die Kombination linearer und nichtlinearer Verfahren gewinnen

(Annunziata, Tagliaferri et al. 2016). Der behandelnde Arzt kann dadurch eine falsche Interpretation existierender Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen vermeiden (Tagliaferri, Esposito et al. 2017). Goncalves et al. konnten die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems über die gesamte Schwangerschaft bei Feten, die normalgroß bzw. klein bezogen auf das Reifealter waren, beobachten (Goncalves, Amorim-Costa et al. 2018), sowie in einer anderen Studie eine verstärkte Aktivierung des fANS über die Dauer der Schwangerschaft und vor allem in den letzten Minuten vor der Geburt beschreiben (Goncalves, Rocha et al. 2008).

1.6.3 Beurteilung mit Hilfe phasengleichgerichteter Signalmittelung

Die Technik der PRSA (engl. Phase-rectified signal averaging) wurde zur Analyse von biologischen Signalen mit periodischem und quasi-periodischem Signalverhalten entwickelt (Lobmaier 2012). Die Regulation des fetalen Herzschlages ist kein feststehendes unbewegliches System, sondern wird von vielen externen und internen Einflussfaktoren, wie Uteruskontraktionen, Atmung, circadianer Rhythmus und Baroreflex, beeinflusst. Durch abrupte Änderungen kann es zu Phasendesynchronisation kommen, wobei Herzschläge beim Auswerten des CTGs übersehen oder missinterpretiert werden können. Dadurch ist der Einsatz der Standard-Herzfrequenzanalyse eingeschränkt (Stampalija, Casati et al. 2015, Lobmaier, Mensing van Charante et al. 2016). Im Gegensatz dazu ist die PRSA-Methode ein mathematischer Algorithmus, der ein dynamisches System beschreibt, Artefakte und Rauschen ausblendet und Desynchronisation wieder eingliedert (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Kantelhardt, Bauer et al. 2006, Schumann, Kantelhardt et al. 2008). Ursprünglich wurde dieses Verfahrens zur Analyse menschlicher Herzfrequenzvariabilität in der Erwachsenenkardiologie implementiert. Dabei konnte bei Postinfarktpatienten die Mortalität besser vorhergesagt werden als mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), dem Standardverfahren der Erwachsenenkardiologie, bei dem der Blutauswurf der linken Herzkammer in Bezug zum Füllungsvolumen der Herzkammer gesetzt wird. Je nach Schwere

des Myokardinfarktes ist der Vagotonus vermindert; diese korreliert mit der Mortalität und zeigt sich in einer geringeren Variabilität des Herzens (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Bauer, Barthel et al. 2009). Auch in der Geburtshilfe bietet die PRSA-Methode ein wertvolles Instrument. Die Datengewinnung, ob durch EKG oder beim CTG mit Doppler, beeinflusst das Ergebnis nicht (van Scheepen, Koster et al. 2016). Die Wehentätigkeit erzeugt durch Uteruskontraktionen und Druck auf die Nabelschnur wiederkehrenden kurzzeitigen hypoxischen Stress und Azidose beim Fetus. Im Schafmodell wurde die Eignung der PRSA-Methode zur sensitiven Erfassung der Azidose nachgewiesen (Rivolta, Stampalija et al. 2014). Auch beim Menschen kann mit Hilfe dieser Methode besser als durch das lineare Verfahren der STV eine Azidose vorausgesagt werden (Georgieva, Papageorghiou et al. 2014). Ebenso kann damit präziser als mit der STV zwischen Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) und normalentwickelten Feten unterschieden werden, da die Mangelernährung durch die plazentare Störung das Vegetativum aus dem Gleichgewicht bringt. Auch eine Unterscheidung zwischen Feten mit IUGR und Feten mit zusätzlichem Brain-sparing-Effekt ist durch Bestimmung der mittleren Akzelerationskapazität (AAC) und der mittleren Dezelerationskapazität (ADC) mittels der PRSA-Methode möglich (Huhn, Lobmaier et al. 2011, Graatsma, Mulder et al. 2012, Lobmaier, Huhn et al. 2012, Fanelli, Magenes et al. 2013, Stampalija, Casati et al. 2015, Lobmaier, Mensing van Charante et al. 2016, Stampalija, Casati et al. 2016).

Die in dieser Arbeit untersuchten schmerzlindernden Verfahren verwenden Analgetika, die das Vegetativum beeinflussen können. Genau dies sollte mit der PRSA-Methode quantifizierbar sein.

1.7 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, dem Einfluss verschiedener intrapartaler Analgesieverfahren, besonders auch der in der Geburtshilfe innovativen PCA, auf die peripartale Phase zu beleuchten. Dazu werden klassische Parameter zu Geburtsverlauf und Geburtsoutcome analysiert. Die Implikationen der schmerzlindernden Therapie auf das Vegetativum des Feten soll mit Hilfe der PRSA-Methode untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie Die klinische Einführung der PCA unter der Geburt in der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar war 2012. Als Grundlage dienten deshalb alle Geburten der Jahre 2013 und 2014. Der daraus resultierende Patientenpool wurde anhand des analgetischen Verfahrens während der intrapartalen Phase in folgende vier Gruppen unterteilt:

1. Eine Gruppe ohne stärkere Analgetika als Kontrollgruppe (**KONT**) oder (keine Analgesie)
2. Eine Gruppe mit intravenöser Opioidinjektion (Pethidin oder Meptazinol) (**OPIAT**) oder (Opiate)
3. Eine Gruppe mit patientengesteuerter intravenöser Remifentanylpumpe (**PCA**)
4. Eine Gruppe mit periduraler Analgesie (Goldstandard) (**PDA**)

Einschlusskriterien waren:

1. Einlingsschwangerschaften
2. reife Neugeborene 36.-42. SSW
3. Alter der Frauen zwischen 17 - 45 Jahren
4. Geburtsmodus:
 - Spontanpartus,
 - vaginal-operative Entbindung
 - sekundäre Sectio caesarea inklusive Notsectio

Es gab folgende Ausschlusskriterien:

1. fehlende digitale CTG-Aufzeichnungen 30 min. vor und nach der analgetischen Intervention
2. fehlende digitale CTG-Aufzeichnungen 60 min. vor Geburt.
3. Gleichzeitiger Einsatz von PDA und PCA
4. wunschgemäße oder geplante Sectiones caesareae

Da die Anzahl von Schwangeren und damit auch von Geburten in der PCA-Gruppe am geringsten und somit gruppenlimitierend war, wurde dieses Kollektiv als erstes bearbeitet. Es konnten daraus 86 Datensätze in die Studie eingeschlossen werden. Um die Vergleichbarkeit aller zu untersuchenden Gruppen zu gewährleisten, wurden die anderen 3 Gruppen aus den vorsortierten Rohdaten so selektiert, dass der Durchschnitt für das maternale Alter, die vollendeten SSW, die Anzahl der Graviditäten, die Anzahl der Paritäten, sowie die relative Verteilung des Geburtsmodus über alle vier Gruppen angenähert sind. Aus diesen Vorgaben und einem zusätzlichen Sicherheitspuffer resultiert für KONT und OPIAT eine Gruppengröße von 92 und bei PDA 93. Um zu vermeiden, dass bei der Analyse der CTGs durch Ausschluss unbrauchbarer Daten die Gruppengröße bei KONT, OPIAT und PDA kleiner als PCA wird, wurden diese Gruppen zur Sicherheit ca. 8% größer gewählt. Als statistisches Maß für den Durchschnitt wurde der Median, sowie das arithmetische Mittel verwendet.

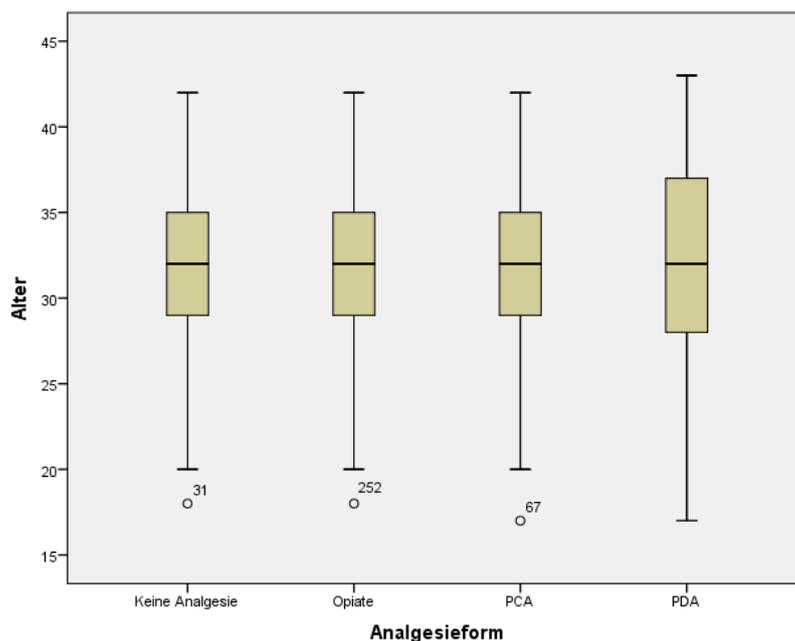


Abbildung 3: Altersverteilung in den vier Gruppen

Bei der Auswertung wurden nachträglich Subgruppen der PCA und PDA ohne Opioidgabe (OO) gebildet, da die zusätzliche Injektion von Pethidin oder Meptazinol kein Ausschlusskriterium war. Damit ergeben sich PCA OO (n=28)

und PDA OO (n=67). Durch diese zusätzliche Analyse kann der Einfluss zusätzlicher Opioide auf das einzelne Analgesieverfahren quantifiziert werden.

2.2 Erhobene Parameter und statistische Methoden

Um die Vergleichbarkeit der vier Kollektive zu erreichen und für die spätere statistische Auswertung wurden aus den Patientenakten, den Kreißsaalprotokollen und dem Geburtenbuch unter anderem folgende Parameter erfasst:

- maternales Alter
- Gravida / Para
- SSW
- Rauchen
- BMI
- Vorerkrankungen der Mutter
- Geburtsmodus
- Wehenunterstützung
- Aufnahme in die neonatale Intensivstation
- Muttermund-Eröffnung in cm bei Beginn der analgetischen Maßnahme
- Zeitpunkt der analgetischen Maßnahme während der Geburt
- Dauer Austreibungsperiode
- Dauer Pressperiode
- Geburtsgewicht und Perzentile
- Apgar 1 min / 5 min / 10 min
- Nabelschnur-pH und Base-Excess

Die Datenbank sowie die statistische Auswertung der Daten wurden mit dem Programm SPSS (Version 24.0) auf Windows 7 erstellt. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Durchschnitte kontinuierlicher Merkmale werden mit den Mittelwert und Standardabweichung, beziehungsweise mit Median und Interquartilenabstand (IQR) beschrieben. Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der t-Test verwandt; waren die Bedingungen für einen t-Test nicht erfüllt, wurde auf den

dem Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. exakte Test nach Fisher wurde bei kategorialen Variablen verwandt. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ für alle Auswertungen definiert.

Zur Übersicht wurde am Ende jedes Kapitels im Ergebnisteil eine Gesamttabelle erstellt. Dort sind Mittelwerte nur mit arithmetischem Mittel und Standardabweichung angegeben. Eine genauere Beschreibung der jeweiligen Merkmalsverteilung findet sich im vorhergehenden Absatz.

Die zu den Geburtsverläufen gehörenden 363 Kardiotokogramme wurden mit dem digitalen Aufzeichnungs- und fetalen Überwachungssystem Trium CTG Online (Nunes and Ayres-de-Campos 2016) erfasst, aus dem dazugehörigen Speichersystem gesucht, mit den Originalen aus den Kreißsaalprotokollen verifiziert und zur Bestimmung der mittleren Akzeleration- (AAC) und Dezelerationskapazität (ADC) mittels Phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA) gespeichert.

Das beschriebene Studiendesign wurde bei der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingereicht und am 16.01.2015 mit der Projektnummer 21/15 genehmigt.

2.3 Phasengleichgerichtete Signalmittelung

Die Analyse quasiperiodischer Oszillationen in dynamischen Systemen, wie sich in diesem Fall die Herzfrequenzkurve im Kardiotokogramm darstellt, erfolgt mit Hilfe der Phasengleichgerichteten Signalmittelung. Dabei werden aus den Rohdaten der Kardiotokogramme eines Kollektivs die mittlere Akzelerationskapazität (AAC) und die mittlere Dezelerationskapazität (ADC) der einzelnen Gruppen der Studie bestimmt und mit einander verglichen. Wie aus der Einleitung zu entnehmen ist, konnte gezeigt werden, dass die Akzelerationskapazität und Dezelerationskapazität in der fetalen Kardiologie wichtige Kenngrößen darstellen. Das mittlerweile etablierte Verfahren der PRSA ermöglicht Nicht-Periodische-Signalabschnitte, Artefakte und allgemeines Signalrauschen auszublenden.

Dazu selektiert man bestimmte Merkmale der Eingangsdaten; die als periodisch erkannten Abschnitte werden übereinandergelegt und anschließend gemittelt.

Zuerst sind die Filtereigenschaften zu definieren. Bei der Akzelerationskapazität wird das Signal auf Herzfrequenzanstieg hin überprüft. Dazu wird das CTG in jede einzelne aufgezeichnete Herzfrequenz x_i ($i=1, \dots, n$) unterteilt. Nun wird das Mittel aus T Herzfrequenzen vor und nach x_i verglichen. Ist der Mittelwert der Herzfrequenzen nach x_i größer als davor, ist die Filterbestimmung erfüllt und x_i kann als Ankerpunkt definiert werden.

Nun ist die zu untersuchende Fensterbreite $2L$ um den Punkt x_i festzulegen. L wird als Anzahl von Messwerten angegeben und erstreckt sich einmal vor und nach x_i . L ist so zu wählen, dass es größer ist als die kleinste zu untersuchende Oszillation. In dieser Studie wurde für $T=5$ Sekunden und für $L=45$ Sekunden definiert. Diese Größen wurden analog zu anderen internationalen geburtshilflichen PRSA-Publikationen gewählt, um Vergleichbarkeit zu schaffen (Georgieva, Papageorghiou et al. 2014). Da die CTG-Technik mit 4 Hz arbeitet, entspricht somit $T=5$ Sekunden 20 und $L=45$ Sekunden 180 detektierten Herzfrequenzwerten.

Bei der Signalgleichrichtung werden anschließend die selektierten Fenster, Tachogramme, so überlagert, dass alle definierten Ankerpunkte genau übereinander stehen und zentriert sind. Zuletzt werden alle Tachogramme zu einem Graphen gemittelt, wodurch alle unerwünschten Störeinflüsse eliminiert werden.

Das daraus resultierende signalgemittelte Tachogramm enthält also die durchschnittlichen Herzfrequenzen vor und nach dem Herzfrequenzanstieg.

Um die mittlere Akzelerationskapazität zu quantifizieren, ermittelt man die Amplitude des Frequenzanstiegs; dazu wird der Unterschied der Mittelwerte aus X -Werten vor und nach dem Ankerpunkt berechnet.

Für die Bestimmung der mittleren Dezelerationskapazität wird in ähnlicher Weise verfahren, nur dass als Filterkriterium ein Herzfrequenzabfall (Mittelwert aus T Messwerte vor x_i ist größer als der Mittelwert aus T -Werten nach x_i) untersucht wird (Lobmaier 2012).

Bei der Berechnung der AAC- und ADC-Werte aus den von mir ermittelten und digital gespeicherten Rohdaten mittels PRSA-Methode hat Herr Alexander Müller (I. Med. Klinik) mich dankenswerterweise unterstützt.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der erhobenen maternalen Parameter

3.1.1 Vergleichbarkeit der Kollektive

In der Aufbereitung des Datensatzes kann gezeigt werden, dass die Ziele der Datenerhebung bezüglich der Ähnlichkeit der vier selektierten Gruppen erfüllt wurden.

Das Alter der Gebärenden im gewählten Kollektiv deckt sich mit dem bayerischen Durchschnitt, der vom statistischen Bundesamt für 2015 ermittelt wurde (Statistische-Bundesamt 2017).

	Alter der Mütter			
	insgesamt	1. Kind	2. Kind	3. Kind
Bayern	31,40	30,10	32,30	33,70
Kollektiv	31,58	30,91	32,75	33,33

Tabelle 1: Vergleich des durchschnittlichen maternalen Alters

Auch innerhalb des Kollektivs sind die einzelnen Gruppen so gewählt, dass das maternale Alter bei Geburt vergleichbar ist

	Alter der Mütter			
	insgesamt	1. Kind	2. Kind	3. Kind
Kontroll	31,59	31,29	31,57	36,00
Opiat	31,59	31,47	32,40	31,14
PCA	31,56	30,74	32,33	36,17
PDA	31,60	30,20	35,16	28,50

Tabelle 2: Analyse des maternalen Alters

Beim Hauptteil der Geburten handelt es sich um Primiparae mit 66,9 % (n= 243). Die Multiparae bilden in diesem Kollektiv die Minderheit mit 33,1% (n= 120), was die statischen Daten zur bayerischen Geburtenrate mit 1,48 Kindern pro Frau widerspiegelt. Die genaue Verteilung in den einzelnen Gruppen ist im folgenden Diagramm dargestellt.

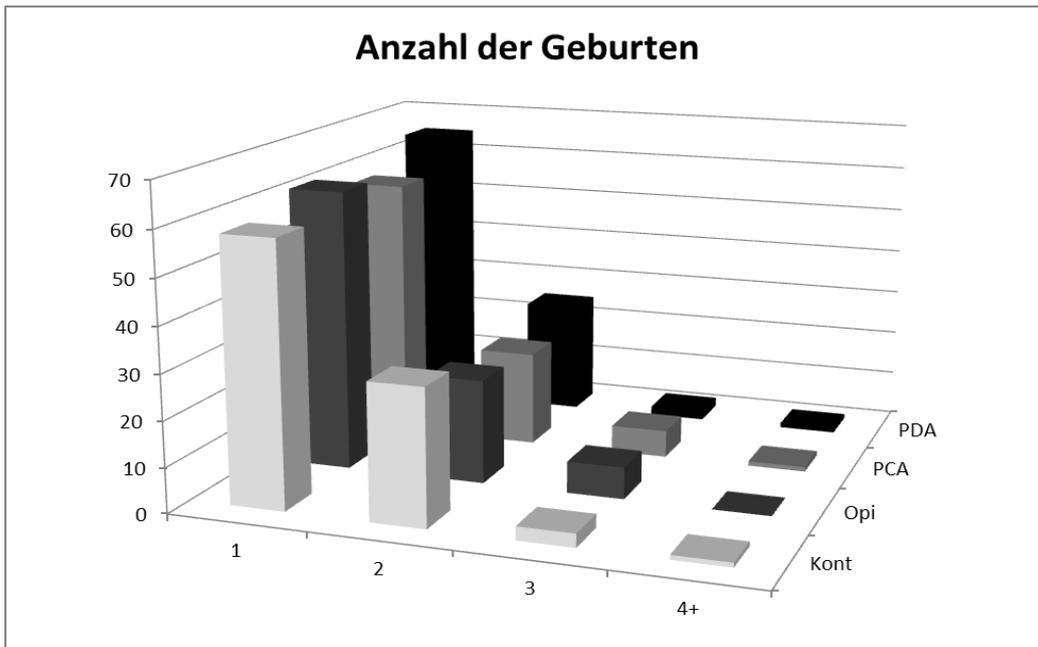


Abbildung 4: Anzahl der Geburten pro Frau

Die Anzahl der Graviditäten pro Frau wurde ebenfalls erfasst.

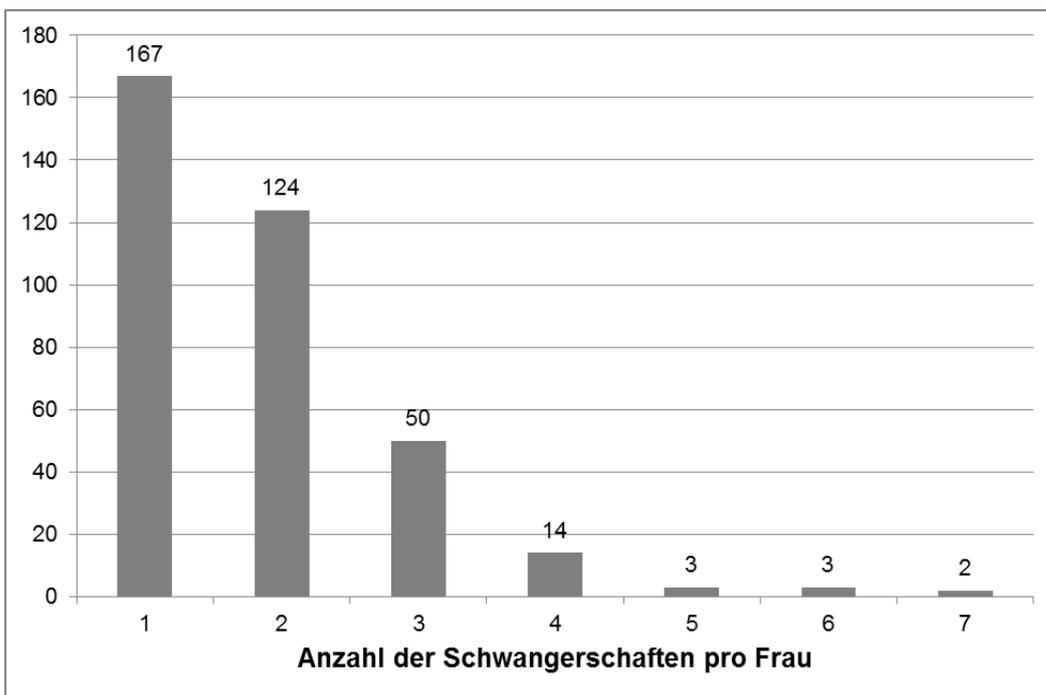


Abbildung 5: Anzahl der Schwangerschaften

Innerhalb der einzelnen Gruppen differiert die Dauer der Gravidität gemessen in kompletten Schwangerschaftswochen nicht signifikant, wobei die Verteilung in der OPIAT-Gruppe mit der der PCA-Gruppe weitgehend übereinstimmt, die Streubreite der anderen 2 Gruppen etwas größer ist.

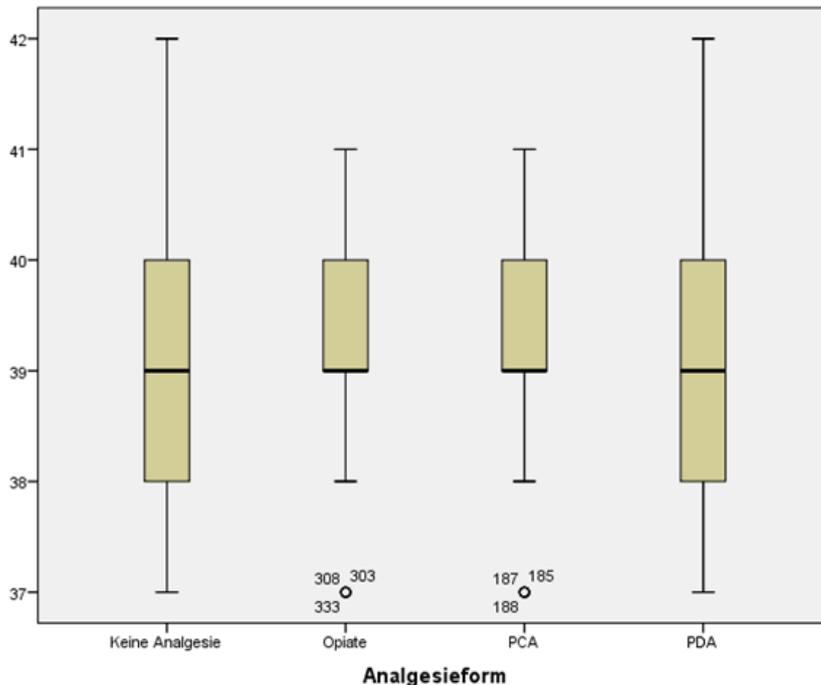


Abbildung 6: Verteilung der Schwangerschaftsdauer in kompletten Wochen

Von allen Geburten waren 70% spontan, 13% vaginal operativ und 17% mittels Sectio caesarea, die genaue Verteilung in den Gruppen zeigt Abbildung 7.

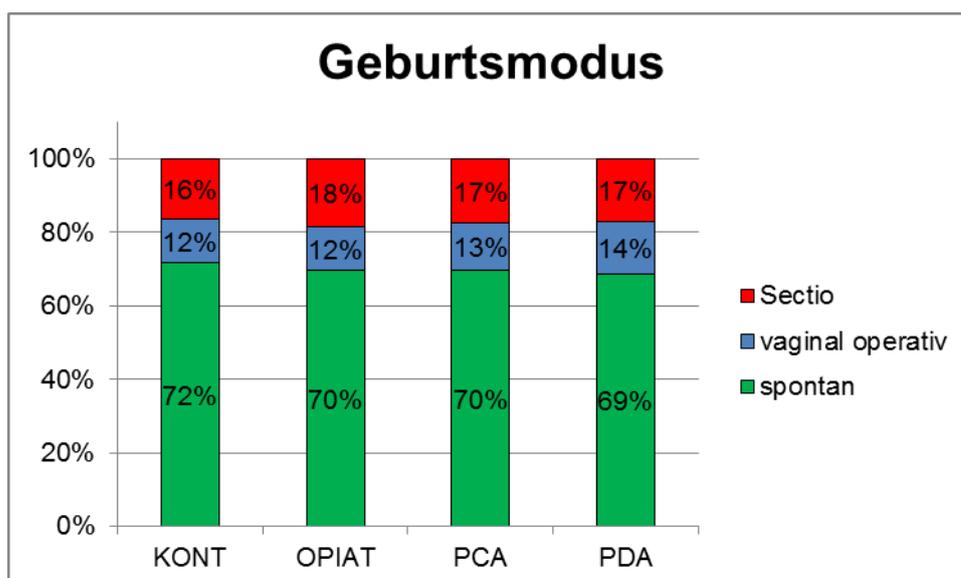


Abbildung 7: Verteilung der Geburtsmodi

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

		KONT		OPIAT		PCA		PCA OO		PDA		PDA OO	
		\bar{x}	σ										
Alter		31,59	4,67	31,59	4,63	31,56	4,77	32,71	4,898	31,60	6,25	31,49	6,15
	t-Test: p=			1,000		0,968		0,271		0,985		0,916	
SSW		39,17	1,19	39,17	1,10	39,17	1,12	39,07	1,12	39,17	1,22	39,22	1,25
	t-Test: p=			1,000		0,998		0,687		0,992		0,799	
Parität		1,42	0,62	1,40	0,63	1,42	0,68	1,71	0,854	1,34	0,58	1,28	0,49
Gravidität		1,86	1,23	1,86	0,91	1,88	0,99	2,25	1,266	1,76	1,00	1,57	0,76
n		92		92		88		28		93		67	
Geburtsmodus:	spontan	66 (71,7%)		64 (69,6%)		60 (68,2%)		23 (82,1%)		64 (68,8%)		44 (65,7%)	
	vaginal-operativ	11 (12,0%)		11 (12,0%)		11 (12,5%)		1 (3,6%)		13 (14,0%)		12 (17,9%)	
	sekundäre Sectio	15 (16,3%)		17 (18,5%)		15 (17,0%)		4 (14,3%)		16 (17,2%)		11 (16,4%)	

Tabelle 3: Übersicht Kollektiv

3.1.2 Einflüsse von Gesundheit und Lebensführung

Um die Lebensumstände der ausgewählten Frauen zu evaluieren, wurden zusätzlich Daten über körperliche Konstitution und Vorerkrankungen ausgewertet.

Als weltweit anerkanntes Maß für den Ernährungszustand wurde auch in dieser Arbeit der Body-Mass-Index (World-Health-Organization) berechnet. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen liegen im Bereich von 22,035 und 22,947 und unterscheiden sich nicht signifikant unter Berücksichtigung des definierten Signifikanzniveaus von 5%. Wie Abbildung 8 zeigt, liegt der Großteil der Werte im Bereich des Normalgewichts jeweils mit Ausreißern, die als Adipositas gelten.

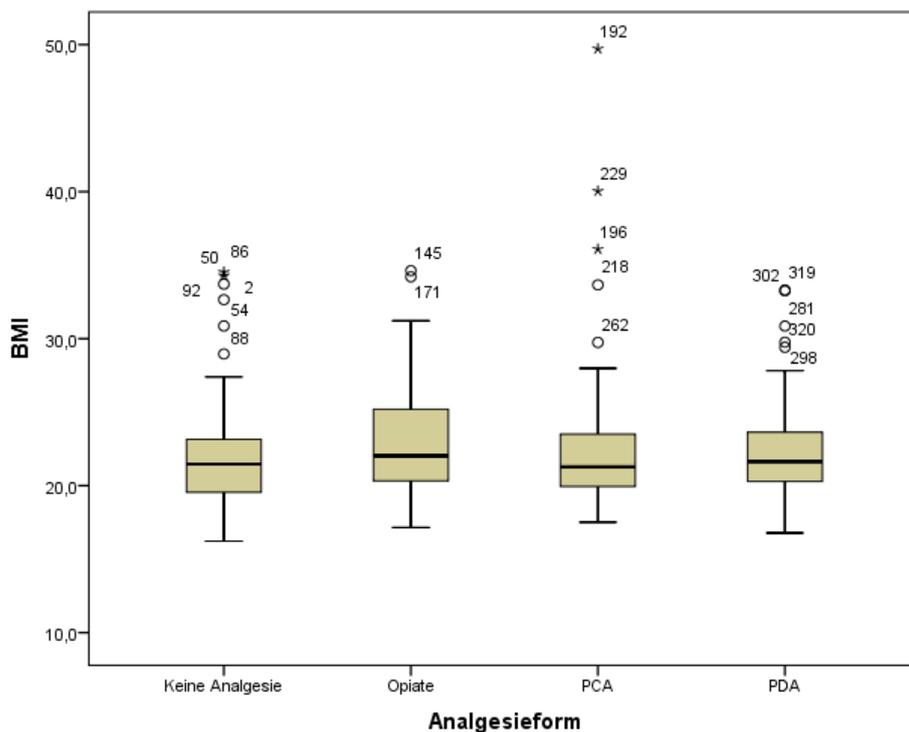


Abbildung 8: Body-Mass-Index im Vergleich

Trotz des bekannten Risikos von Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit durch Nikotinabusus bekennen sich zwischen 1% und 3% der Probandinnen zu Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (siehe Tabelle 4).

	KONT	OPIAT	PCA	PDA
n	92	92	88	93
Rauchen	1 (1,1%)	3 (3,3%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)
Bestehende Medikation	18 (19,6%)	12 (13,0%)	22 (25,0%)	19 (20,4%)
Vorerkrankungen	20 (21,7%)	18 (19,6%)	25 (28,4%)	36* (38,7%)*
Gestationsdiabetes	8 (8,7%)	7 (7,6%)	5 (5,7%)	13 (14%)

Tabelle 4: Risikofaktoren Angabe in n (%)

Vorerkrankungen der Mutter können während des Geburtsverlaufs zu verschiedenen Problemen führen. Bei den ersten 3 Gruppen bewegt sich der Anteil der Vorerkrankten zwischen 20 % und 28 %. Alleine das PDA-Kollektiv weist 39 % an Vorerkrankten auf. Im Vergleich zur Kontrolle mit 22 % findet sich hier ein signifikanter Unterschied (Chi²-Test: $p=0,012$).

Die zu Beginn der Schwangerschaft bereits bestehende Medikation wurde ebenfalls erfasst und in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigt sich an den Zahlen, dass nicht alle Vorerkrankungen einer medikamentösen Therapie bedürfen. Bei den Verordnungen wird am häufigsten Levothyroxin rezeptiert.

Gestationsdiabetes als Risikofaktor tritt in allen vier Gruppen auf, er betrifft 6% bis 14 % der Frauen. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Kollektive mit Analgesie nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In Abbildung 9 sind die erhobenen Daten nach Arten der Vorerkrankungen und Analgesieform aufgeschlüsselt. Die Schilddrüsenerkrankungen wurden wegen der großen Häufigkeit als extra Kategorie neben den allergischen und autoimmunen Erkrankungen aufgeführt.

Augenfällig bietet sich kein einheitliches Bild, jedoch nehmen die kardiovaskulären Erkrankungen, die Schilddrüsen- und Stoffwechselerkrankungen in Summe immer mehr als 50% ein. In allen

Gruppen werden auch psychische Erkrankungen angegeben, wobei Depressionen den Hauptteil ausmachen.

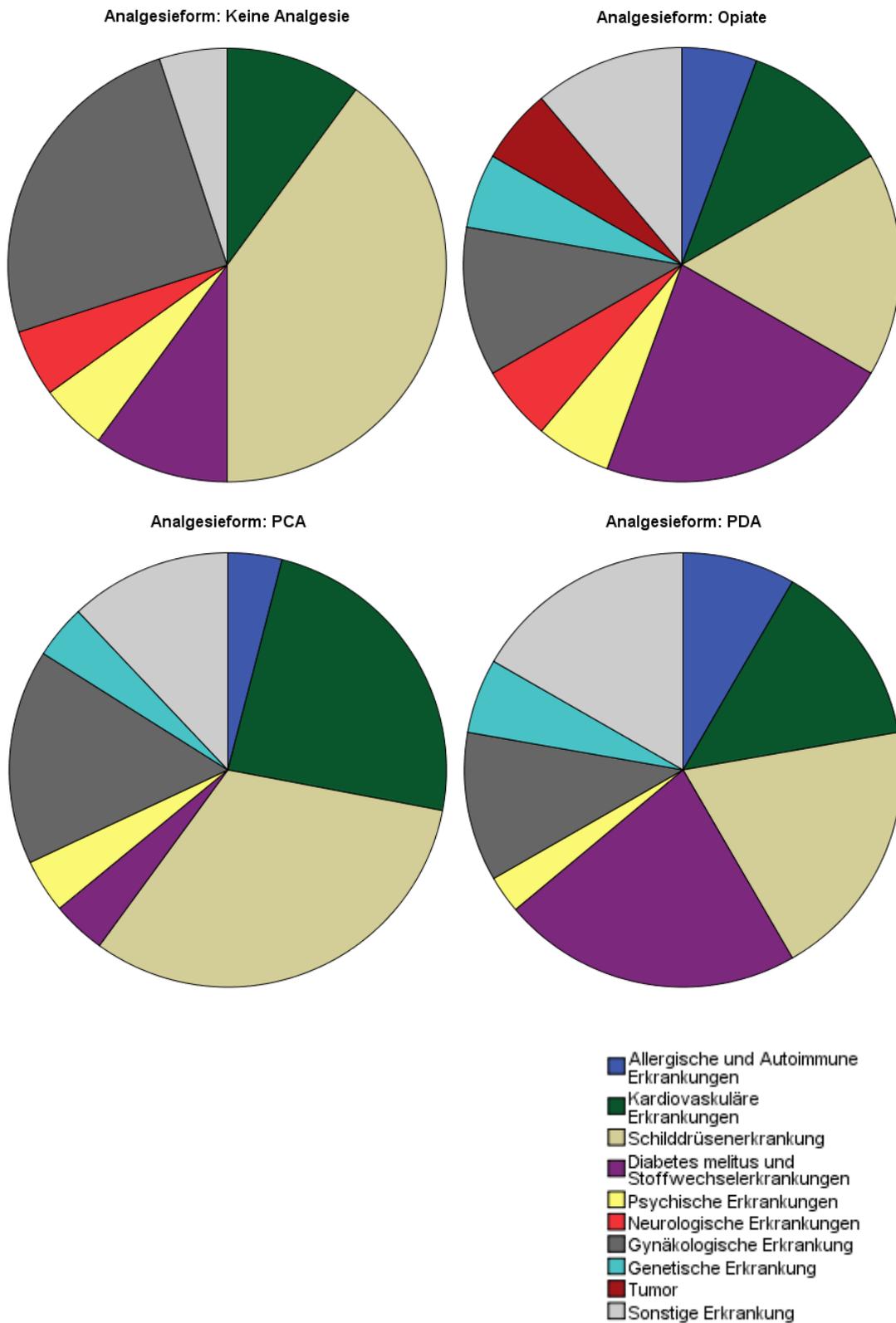


Abbildung 9: Verteilung der einzelnen Vorerkrankungen innerhalb der Kollektive

Einen Überblick bietet Tabelle 5.

	KONT		OPIAT		PCA		PCA OO		PDA		PDA OO			
Rauchen	n		92		92		88		28		93		67	
	1 (1,1%)		3 (3,3%)		2 (2,3%)		0 (0%)		1 (1,1%)		1 (1,5%)			
Exakter Test nach Fisher: p=				0,621		0,610		1,000		1,000		1,000		
Bestehende Medikation		18 (19,6%)		12 (13%)		22 (25%)		6 (21,4%)		19 (20,4%)		14 (20,9%)		
Pearson-Chi-Quadrat: p=				0,231		0,337		0,829		0,883		0,836		
Vorerkrankungen		20 (21,7%)		18 (19,6%)		25 (28,4%)		8 (28,6%)		36* (38,7%)*		24* (35,8%)*		
Pearson-Chi-Quadrat: p=				0,716		0,261		0,454		0,012*		0,050*		
Gestationsdiabetes		8 (8,7%)		7 (7,6%)		5 (5,7%)		1 (3,6%)		13 (14%)		10 (14,9%)		
Pearson-Chi-Quadrat: p=				0,788		0,460		0,367		0,257		0,221		
BMI	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ		
	22,03	3,69	22,95	3,60	22,49	4,79	22,37	3,66	22,39	3,27	22,07	3,29		
	t-Test: p=				0,091		0,481		0,672		0,488		0,946	

Tabelle 5: Übersicht Gesundheitseinflüsse

3.1.3 Der Geburtsverlauf

Um den Einfluss der schmerzlindernden Verfahren während der Geburt zu evaluieren, wurden aus den Kreißsaalprotokollen geburtsspezifische Parameter erfasst.

Der Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik (Abbildung 10) differiert nicht signifikant. Der größere Teil der Aufnahmen findet jeweils in der ersten Tageshälfte statt.

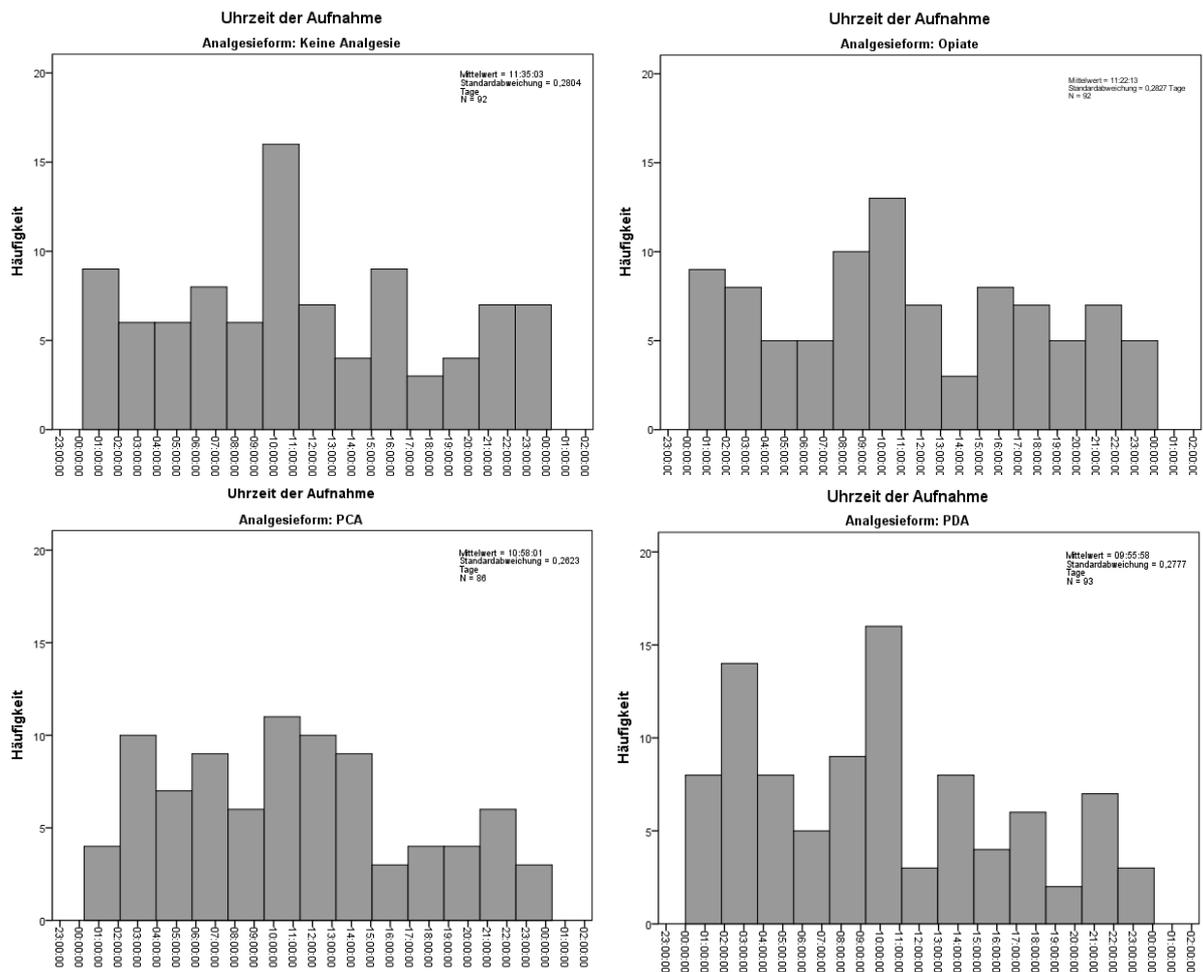


Abbildung 10: Uhrzeit der Aufnahme in die Klinik

Die Anzahl der Frauen in der PDA-Gruppe, die eine Geburtseinleitung benötigen, ist im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht (Chi²-Test: $p < 0,01$).

Weiterhin zeigt die Tabelle 6, dass nach analgetischer Therapie (OPIAT, PCA und PDA) der Bedarf an Wehenunterstützung mittels Oxytocin-Infusion signifikant größer ist. So beträgt die Wahrscheinlichkeit im Chi²-Test verglichen mit der Kontrolle bei OPIAT $p = 0,032$, bei PCA $p < 0,01$ und bei PDA $p < 0,01$.

	KONT	OPIAT	PCA	PDA
n	92	92	88	93
Weheneinleitung	15 (16,3%)	26 (28,3%)	21 (23,9%)	38* (40,9%)*
Wehenunterstützung	27 (29,3%)	41* (44,6%)*	55* (62,5%)*	71* (76,3%)*
Suspektes/pathologisches CTG	20 (21,7%)	25 (27,2%)	20 (22,7%)	23 (24,7%)
Hypertonus / PE/ HELLp	0 (0%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)	4 (4,3%)
Transfusionsbedürftige Blutung	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)

Tabelle 6: Geburtsspezifische Parameter Angabe in n (%)

Betrachtet man die Subgruppen von PCA ohne vorherige Opiatgabe, so nähern sich die Werte der Parameter aus Tabelle 6 denen der Kontrollgruppe an und es treten keine signifikanten Unterschiede mehr auf. Bei der PDA ohne vorherige Opioidgabe bleiben die signifikanten Unterschiede bestehen.

Die subjektiven Bewertungen der Kreißsaal-CTGs hinsichtlich pathologischer Muster weisen in allen Gruppen ein ähnliches Ergebnis auf. Die Komplikation einer transfusionsbedürftigen Blutung trat im gesamten Kollektiv nur ein einziges Mal auf.

Bei der Austreibungs- und Pressperiode zeigen sich deutliche Unterschiede in den Gruppen. In Abbildung 11 wird deutlich, dass die Dauer der Austreibungsperiode in der Kontrollgruppe am niedrigsten ist.

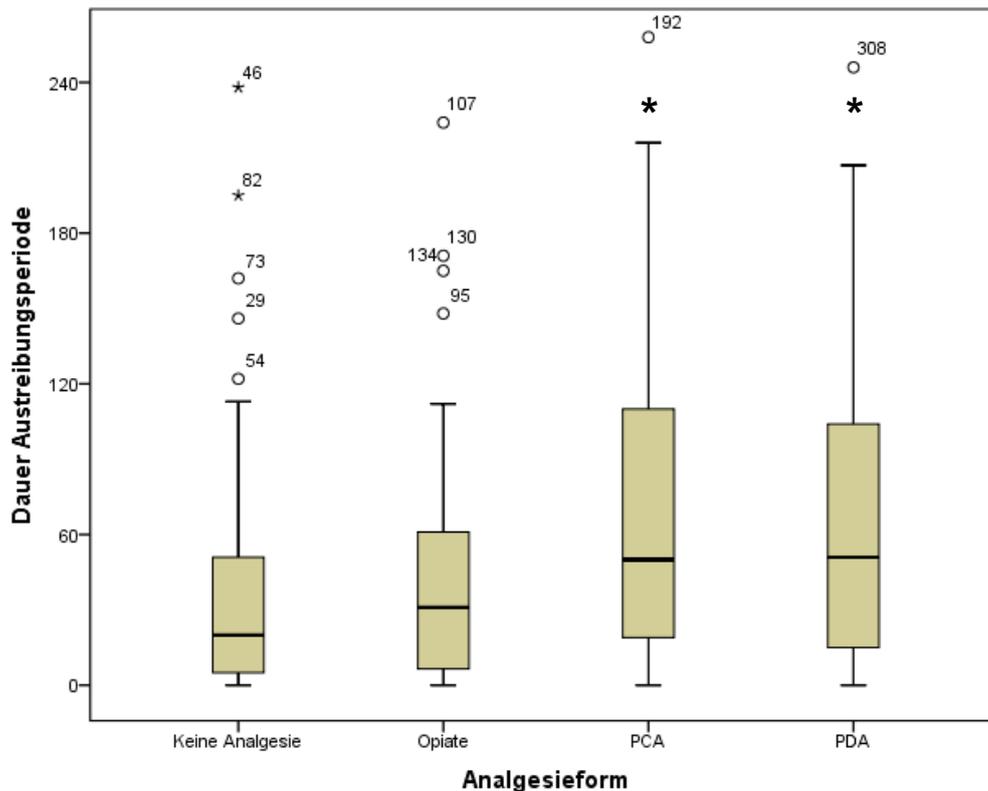


Abbildung 11: Dauer der Austreibungsperiode (in Minuten)

Ohne Analgesie ergibt sich für die Dauer ein Median von 20 Minuten mit einem Interquartilenabstand von 46 Minuten. Im Vergleich dazu findet sich bei der OPIAT-Gruppe ein Median von 31 Minuten (IQR 55 min). Im Mann-Whitney-U-Test wird kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,387$). Dagegen differieren sowohl die PCA-Gruppe mit 50 Minuten (IQR 92 min) und die PDA-Gruppe mit 51 Minuten (IQR 97 min) signifikant von der Kontrolle (jeweils $p < 0,01$). Die Verlängerung der Austreibungsperiode ist bei PCA und PDA sehr ähnlich.

Eine analoge Tendenz zeigt sich in Abbildung 12 für die Dauer der Pressphase. Während OPIAT- und Kontrollgruppe sich nicht signifikant unterscheiden, ist die Dauer der Pressphase bei der PCA ($p = 0,024$) und bei der PDA ($p = 0,038$) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

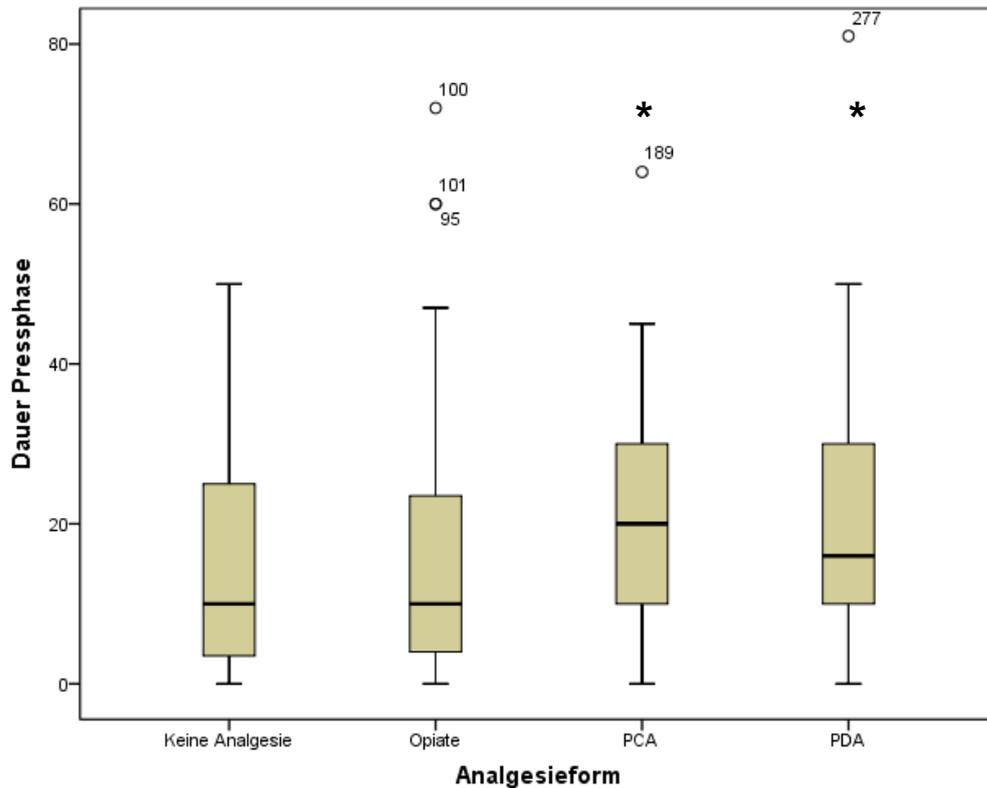


Abbildung 12: Dauer der Pressphase (in Minuten)

Unter Einbeziehung der Subgruppen ohne vorherige Opioidgabe kann bei PCA keine signifikante Verlängerung bei der Austreibungs- oder Pressperiode festgestellt werden (AP: Median: 24,5 min, IQR: 88 min; PP: Median: 15 min, IQR: 15 min). Bei der PDA-Untergruppe bleibt die Dauer der Austreibung signifikant länger (Median: 49 min, IQR: 88 min; $p=0,004$), wogegen die Dauer der Pressperiode nicht signifikant prolongiert ist (Median: 15 min, IQR: 20 min; $p=0,093$).

Eine Verlängerung des Geburtsverlaufs kann nicht nur die Gebärende sondern auch den Feten belasten.

Die Ergebnisse zum Geburtsverlauf sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

	KONT		OPIAT		PCA		PCA OO		PDA		PDA OO	
n	92		92		88		28		93		67	
Weheneinleitung	15 (16,3%)		26 (28,3%)		21 (23,9%)		7 (25,0%)		38* (40,9%)*		24* (35,8%)*	
Pearson-Chi-Quadrat: p=			0,051		0,178		0,298		0,000*		0,005*	
Wehenunterstützung	27 (29,3%)		41* (44,6%)*		55* (62,5%)*		11 (39,3%)		71* (76,3%)*		52* (77,6%)*	
Pearson-Chi-Quadrat: p=			0,032*		0,000*		0,322		0,000*		0,000*	
Suspektes/ pathologisches CTG	20 (21,7%)		25 (27,2%)		20 (22,7%)		4 (14,3%)		23 (24,7%)		21 (31,3%)	
Pearson-Chi-Quadrat: p=			0,391		0,809		0,388		0,630		0,172	
Hypertonus / PE/ Help	0 (0%)		1 (1,1%)		3 (3,4%)		1 (3,6%)		4 (4,3%)		4* (6,0%)*	
Exakter Test nach Fisher: p=			1,000		0,111		0,590		0,121		0,030*	
Transfusionsbedürftige Blutung	0 (0%)		0 (0%)		1 (1,1%)		1 (3,6%)		0 (0%)		0 (0%)	
Exakter Test nach Fisher: p=			-		0,483		0,233		-		-	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
Dauer Austreibungs- periode (min)	45,65	91,21	39,78	42,53	70,17*	65,71	63,71	66,85	70,09*	68,81	64,81*	58,90
U-Test: p=			0,387		0,001*		0,067		0,002*		0,004*	
Dauer Pressperiode (min)	14,79	13,76	16,12	15,83	20,90*	18,55	15,86	13,84	20,10*	17,29	18,48	14,23
U-Test: p=			0,734		0,024*		0,545		0,038*		0,093	

Tabelle 7: Übersicht Geburtsverlauf

3.2 Auswertung der erhobenen fetalen Parameter

Die zur postnatalen Phase aus der Patientenakte erhobenen klassischen Daten werden analysiert, um den Allgemeinzustand des Neugeborenen zu evaluieren.

Geburtsgewicht	Mittelwert (\bar{x})	Standardabweichung (σ)	p (t-Test)
KONT	3390,7	375,52	
OPIAT	3337,1	380,82	0,338
PCA	3423,0	424,41	0,591
PDA	3330,0	373,78	0,272

Tabelle 8: Geburtsgewicht (in Gramm)

Wie in Tabelle 8 dargestellt, differieren die Mittelwerte des Geburtsgewichts der Neugeborenen nur geringfügig.

Zur standardisierten Beurteilung des klinischen Zustands der Babys innerhalb der ersten zehn postpartalen Minuten wurde die Methode nach Virginia Apgar (Apgar 1953) verwendet.

	KONT		OPIAT		PCA		PDA	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
Apgar 1min	8,67	1,18	8,35*	1,39	8,49	1,04	8,30*	1,42
Apgar 5min	9,49	1,00	9,35	0,87	9,43	0,70	9,25*	1,06
Apgar 10min	9,73	0,77	9,70	0,57	9,73	0,52	9,65	0,95
n	92		92		88		93	
Apgar 1min < 7	5 (5,4%)		8 (8,7%)		4 (4,5%)		6 (6,5%)	
Apgar 5min < 7	1 (1,1%)		2 (2,2%)		0 (0,0%)		2 (2,2%)	

Tabelle 9: Apgar Werte

In der OPIAT- und PDA-Gruppe ist der durchschnittliche Apgar 1min-Wert signifikant niedriger (U-Test OPIAT: $p = 0,044$; PDA: $p = 0,011$). Innerhalb von zehn Minuten gleichen sich die Werte weitgehend an. Auch der Prozentsatz der Neugeborenen mit einem Apgar 1min-Wert kleiner 7 ist für die OPIAT- und PDA-Gruppe erhöht; ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht.

Die genaue Häufigkeitsverteilung der Apgar 1min-Werte ist in Abbildung 13 für die einzelnen Gruppen dargestellt.

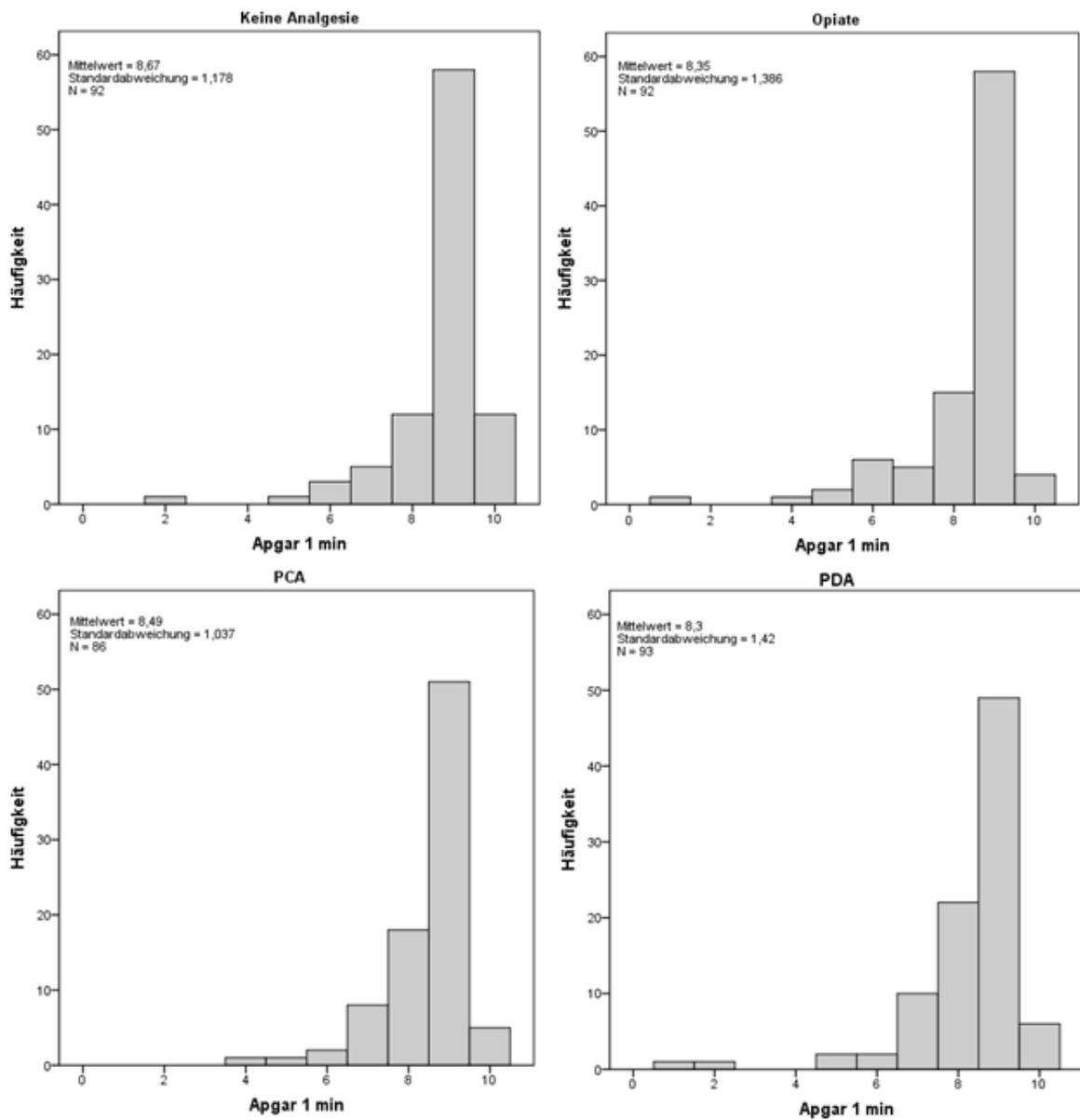


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung Apgar 1min

28 Kinder wurden aus dem Kreißsaal in die neonatale Intensivstation aufgenommen. Ein Kind verstarb an Rechtsherzversagen und Asphyxie im Rahmen des fetalen Herzvitiums. Bei allen Analgesieformen ist der Bedarf einer intensiven Nachbetreuung des Neugeborenen erhöht, siehe Tabelle 10.

Bei PCA und PDA ist eine deutliche Signifikanz gegeben, während der Wert im OPIAT-Kollektiv gerade unterhalb des Signifikanzniveaus ist. Im Gegensatz dazu ist in der PCA-Subgruppe ohne vorherige Opioidgabe die Anzahl der intensivpflichtigen Neonaten nicht signifikant erhöht ($p=0,200$).

	KONT	OPIAT	PCA	PDA
n	92	92	88	93
Intensivstation	2 (2,2%)	8 (8,7%)	8* (9,1%)*	10* (10,8%)*
chi ² -Test p:=		0,051	0,039*	0,018*

Tabelle 10: Aufnahme in die Intensivstation Angabe in n (%)

Die Akten der Intensivpatienten wurden nach Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (RDS), bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), Ichthyose (ICH), Sepsis, Anämie, Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) und nekrotisierender Enterokolitis (NEC) ausgewertet. Es wurde keine dieser Erkrankungen registriert.

Als Indikator für die intrapartale Oxygenierung des Feten wurden der routinemäßig bestimmte Nabelarterien-pH-Wert und Base Excess (BE) erfasst und ausgewertet; diese Hinweise auf Azidose sind in Tabelle 11 abgebildet.

	KONT		OPIAT		PCA		PDA	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
Nabelarterien pH	7,28	0,09	7,25*	0,09	7,25	0,08	7,25*	0,07
Base Excess	-5,17	3,20	-6,41*	3,56	-6,09*	2,70	-5,98	2,93

Tabelle 11: Azidosezeichen

Im Vergleich zur Kontrollgruppe findet man bei OPIAT einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte sowohl für den pH- (t-Test: $p=0,046$) als auch den

BE-Wert (t-Test: $p = 0,016$). Bei PCA ist nur der BE-Wert (t-Test: $p = 0,042$), bei PDA nur der pH-Wert (t-Test: $p = 0,011$) signifikant erniedrigt. Der pH-Wert bei PCA liegt mit $p = 0,058$ leicht über dem Signifikanzniveau. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in Abbildung 14. Man sieht, dass bei der Kontrollgruppe der Durchschnitt mit 7,28 am nächsten beim physiologischen pH-Wert von 7,35-7,45 liegt. OPIAT weist die höchste Streubreite auf.

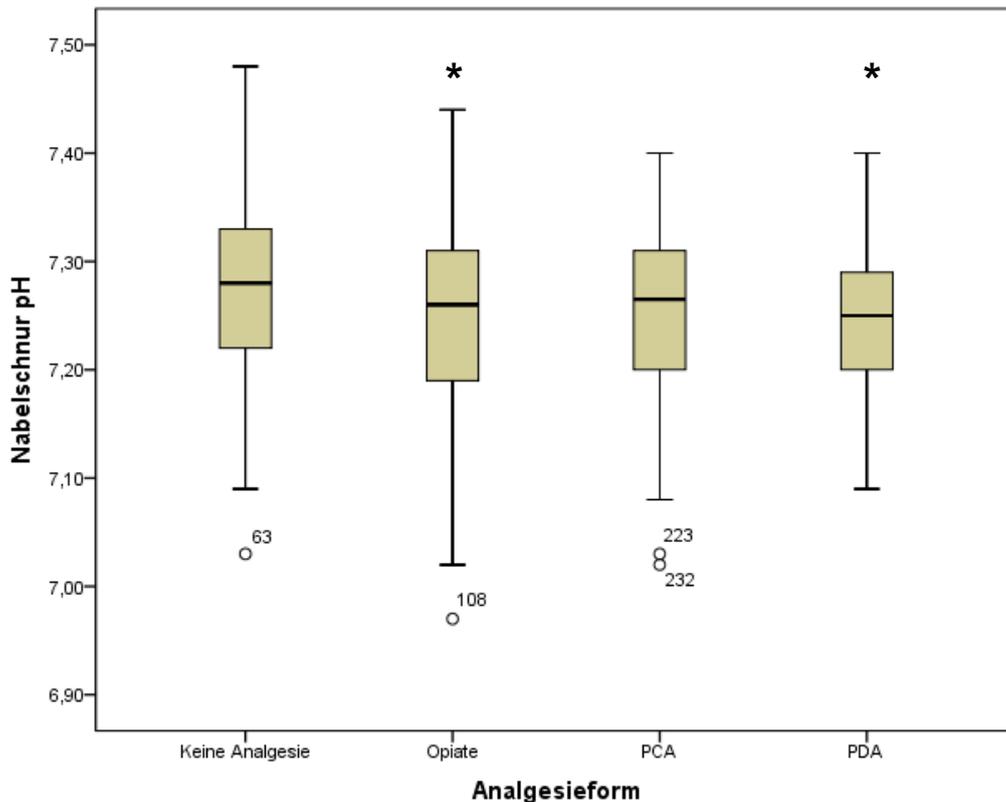


Abbildung 14: Nabelarterien-pH-Werte

Betrachtet man die PCA ohne vorherige Opioidgabe, kann weder für den Nabelschnur-pH-Wert (t-Test: $p = 0,617$) noch für den BE-Wert (t-Test: $p = 0,742$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei der PDA ohne vorherige Opioidgabe bleibt der Nabelschnur-pH-Wert signifikant erniedrigt (t-Test: $p = 0,038$).

Untersucht man jedoch die Kollektive auf stark erniedrigte pH-Werte, so sind diese in den einzelnen Gruppen ähnlich verteilt. Ein signifikanter Unterschied kann nicht festgestellt werden.

	KONT	OPIAT	PCA	PDA
n	92	92	88	93
Nabelschnur pH < 7,2	18 (19,6%)	25 (27,2%)	22 (25,0%)	25 (26,9%)
Nabelschnur pH < 7,15	10 (10,9%)	11 (12,0%)	11 (12,5%)	8 (8,6%)

Tabelle 12: Verteilung niedriger pH-Werte Angabe in n (%)

Ein geringer pH-Wert korreliert mit einem Ungleichgewicht im Säure-Base-Haushalt. Betrachtet man die Daten zum Base Excess (Abbildung 15), erkennt man, dass sich OPIAT und KONT am deutlichsten unterscheiden bei gleichzeitig hoher Varianz.

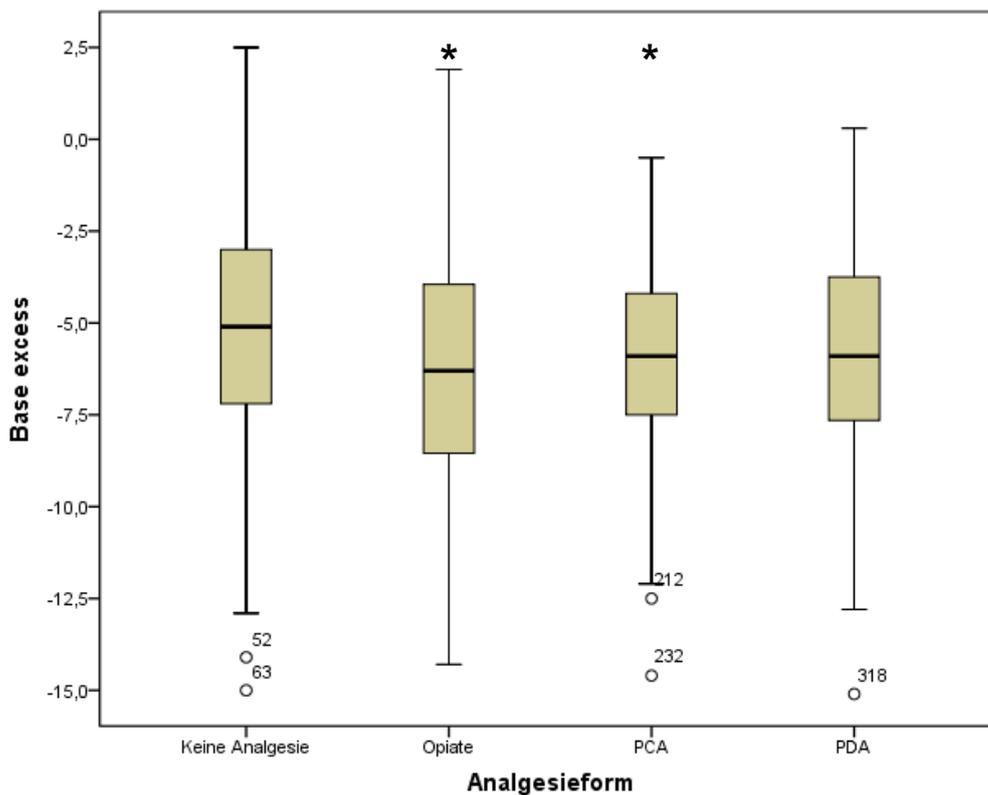


Abbildung 15: Verteilung des Base Excess

Die Ergebnisse dieses Abschnitts sind in folgender Tabelle nochmals kurz zusammengestellt.

	KONT		OPIAT		PCA		PCA OO		PDA		PDA OO	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
Geb.-Gewicht	3390,7	375,52	3337,1	380,82	3423,0	424,41	3368,4	457,71	3330,0	373,78	3307,2	359,94
t-Test: p=			0,338		0,591		0,795		0,272		0,161	
Apgar 1min	8,67	1,18	8,35*	1,39	8,49	1,04	8,71	1,05	8,30*	1,42	8,40*	1,26
U-Test: p=			0,044*		0,059		0,980		0,011*		0,046*	
Apgar 5min	9,49	1,00	9,35	0,87	9,43	0,70	9,54	0,64	9,25*	1,06	9,33	0,86
U-Test: p=			0,078		0,124		0,685		0,021*		0,072	
Apgar 10min	9,73	0,77	9,70	0,57	9,73	0,52	9,82	0,48	9,65	0,95	9,75	0,50
U-Test: p=			0,298		0,467		0,612		0,327		0,594	
NA pH	7,28	0,09	7,25*	0,09	7,25	0,08	7,27	0,09	7,24*	0,07	7,25*	0,07
t-Test: p=			0,046*		0,059		0,617		0,011*		0,038*	
NA BE	-5,17	3,20	-6,41*	3,56	-6,09*	2,70	-5,40	2,50	-5,98	2,93	-5,90	2,82
t-Test: p=			0,015*		0,044*		0,742		0,075		0,140	
n	92		92		88		28		93		67	
Apgar 1min < 7	5 (5,4%)		8 (8,7%)		4 (4,5%)		1 (3,6%)		6 (6,5%)		3 (4,5%)	
Chi-Quadrat: p=			0,388		0,821		0,692		0,770		0,785	
Apgar 5min < 7	1 (1,1%)		2 (2,2%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		2 (2,2%)		1 (1,5%)	
Fisher Test: p=			1,000		1,000		1,000		1,000		1,000	
NA pH < 7,2	18 (19,6%)		25 (27,2%)		22 (25,0%)		7 (25,0%)		25 (26,9%)		17 (25,4%)	
Chi-Quadrat: p=			0,223		0,337		0,535		0,239		0,383	
NA pH < 7,15	10 (10,9%)		11 (12,0%)		11 (12,5%)		4 (14,3%)		8 (8,6%)		6 (9,0%)	
Chi-Quadrat: p=			0,871		0,691		0,622		0,603		0,692	
Aufnahme NICU	2 (2,2%)		8 (8,7%)		8* (9,1%)*		2 (7,1%)		10* (10,8%)*		8* (11,9%)*	
Chi-Quadrat: p=			0,051		0,039*		0,200		0,018*		0,012*	

Tabelle 13: Überblick neonatale Parameter

3.3 Analyse durch PRSA-Methode

Die aus dem Kardiotokogramm isolierte fetale Herzfrequenzkurve jedes Feten wurde für die Auswertung mit der PRSA-Methode herangezogen und daraus die Schlag-zu-Schlag-Variation gemessen, sowie die mittlere Akzelerations- und Dezelerationskapazitäten berechnet. Einen Überblick über die fetalen Herzfrequenzen der letzten 10 Stunden vor Geburt zeigt die Abbildung 16. Hierfür wurde aus den Herzfrequenzkurven für jede Analysegruppe ein Graph gemittelt.

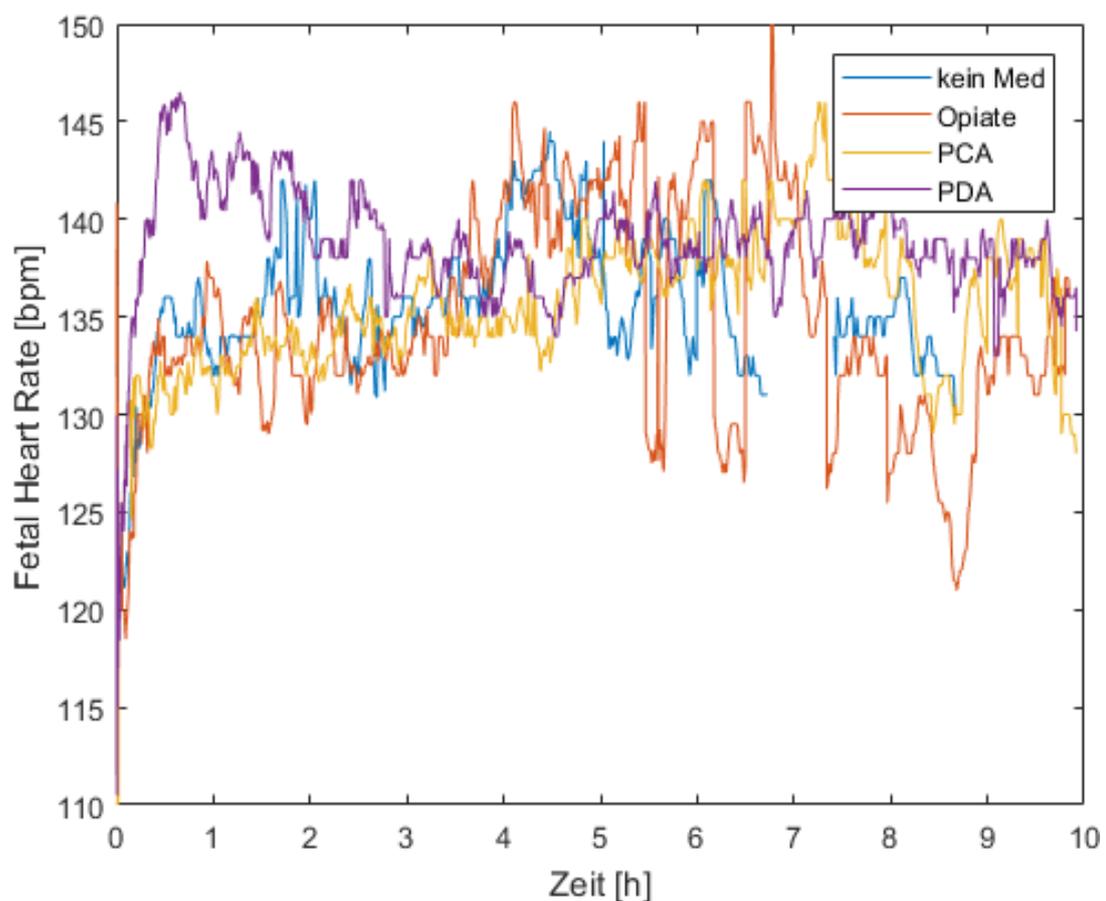


Abbildung 16: Herzfrequenzkurven für die letzten 10 Stunden vor Geburt (0 = Geburt)

Im Gegensatz zu den anderen drei Gruppen, bei denen das Frequenzniveau ähnlich erscheint, erkennt man bei PDA eine deutliche Steigerung der fetalen Herzfrequenz in den letzten drei Stunden vor Geburt. Der Abfall unmittelbar vor Geburt ist bei allen 4 Gruppen zu sehen.

Je nach Analgesieform und Geburtsverlauf wurden im Kreißsaal unterschiedlich lange Datensequenzen aufgezeichnet. Die durchschnittliche Dauer der CTGs zeigt Abbildung 17.

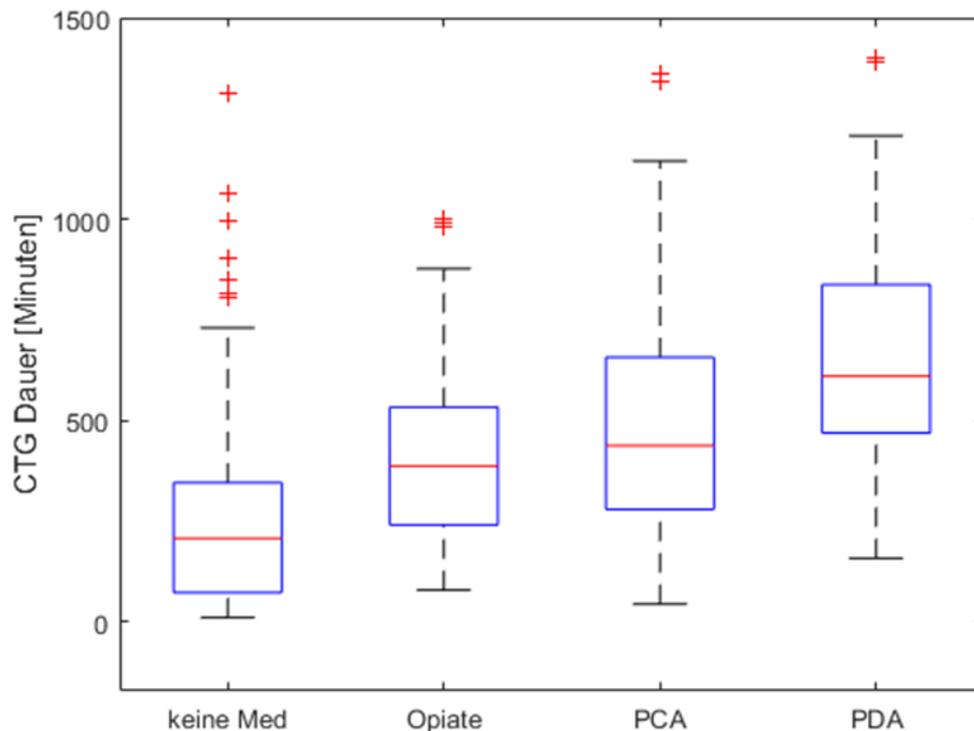


Abbildung 17: Durchschnittliche CTG- Dauer

3.3.1 Veränderungen durch die Applikation des Analgetikums

Zur Analyse der Auswirkung der analgetischen Therapie auf den Feten wurden das den CTG-Daten für jedes Individuum ein AAC- und ADC-Wert 30 Minuten bzw. 60 Minuten vor und nach der Schmerzmittelgabe bestimmt. Die daraus resultierenden Mittelwerte wurden verglichen. Da bei der Kontrollgruppe kein solcher Zeitpunkt existiert, wurde als Bezugspunkt das Intervall von 55-25 Minuten vor Geburt definiert. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, um zum einen möglichst viele Datensätze in die Studie einschließen zu können, zum anderen um den Einfluss der Pressperiode auf das fANS auszuschließen (siehe Abbildung 12). Durchschnittlich liegen bei OPIAT zwischen Analgesie und Geburt 175 Minuten, bei PCA 153 Minuten und bei PDA 329 Minuten. Abbildung 18 zeigt die Gruppengröße über die Zeit. Wegen des großen

zeitlichen Abstandes zwischen Analgesie und Geburt liegen für die PDA die meisten CTG-Daten vor.

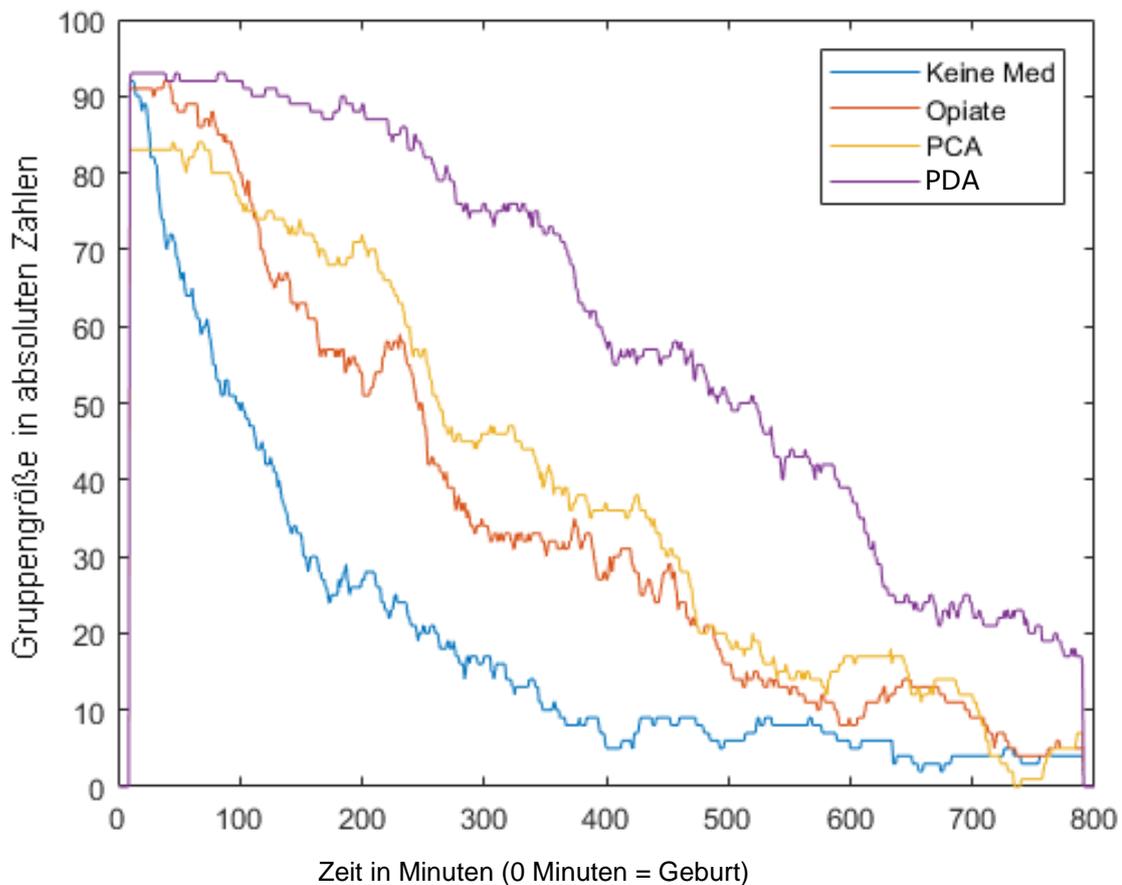


Abbildung 18: Gruppengröße über die Zeit

3.3.1.1 Vergleich vor und nach analgetischer Therapie

Bei der folgenden Auswertung wurde der Vorher(Pre) - Wert mit dem jeweiligen Nachher(Post) - Wert innerhalb der betreffenden Gruppe verglichen. Für die Akzelerationskapazität zeigt sich eine allerdings nicht signifikante Reduktion innerhalb der Wertepaare, vor allem wenn man nur 30 Minuten nach der jeweiligen Intervention betrachtet. Für die Zeitspanne 60 Minuten vor und nach Analgesie ist dieser Effekt nicht mehr so deutlich. In Tabelle 14 sind die Vergleichspaarungen dargestellt. Analysiert man die Subgruppen von PCA und PDA ohne zusätzliche Opioidgabe, ergibt sich kein Abfall der AAC-Mittelwerte.

AAC	OPIAT			PCA			PCA OO			PDA			PDA OO		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Pre_30	69	1,974	1,43	73	2,005	0,79	24	1,901	0,72	82	1,693	0,88	61	1,672	0,89
Post_30	69	1,847	0,95	73	1,940	1,02	24	2,064	0,86	82	1,616	0,75	61	1,650	0,71
t-Test: p=	0,511			0,568			0,411			0,463			0,858		
Pre_30	72	1,954	1,40	75	1,999	0,78	24	1,901	0,72	83	1,683	0,88	62	1,658	0,89
Post_60	72	1,911	0,91	75	1,977	0,76	24	2,001	0,82	83	1,687	0,59	62	1,672	0,58
t-Test: p=	0,811			0,828			0,630			0,960			0,906		
Pre_60	71	1,862	0,69	75	1,919	0,65	24	1,947	0,63	85	1,726	0,68	63	1,667	0,67
Post_30	71	1,835	0,94	75	1,915	1,02	24	2,064	0,86	85	1,620	0,74	63	1,641	0,71
t-Test: p=	0,819			0,973			0,547			0,172			0,772		
Pre_60	74	1,855	0,68	79	1,927	0,65	25	1,987	0,62	87	1,713	0,68	65	1,650	0,67
Post_60	74	1,906	0,91	79	1,972	0,77	25	2,014	0,81	87	1,680	0,59	65	1,652	0,58
t-Test: p=	0,643			0,600			0,891			0,617			0,980		

Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte der AAC vor und nach Schmerzmittelgabe

Für den Zeitraum 30 Minuten vor und nach analgetischer Therapie sind die Mittelwerte der AAC in Abbildung 19a dargestellt. Dabei wird sichtbar, dass die AAC bei der PCA ohne Opioidgabe als einzige steigt.

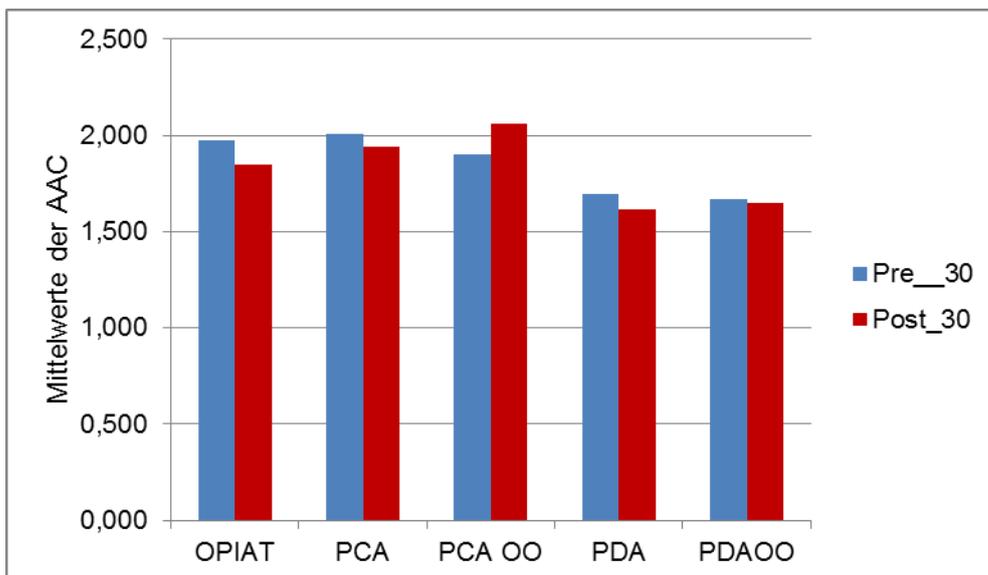


Abbildung 19a: Pre-Post-Vergleich AAC 30_30

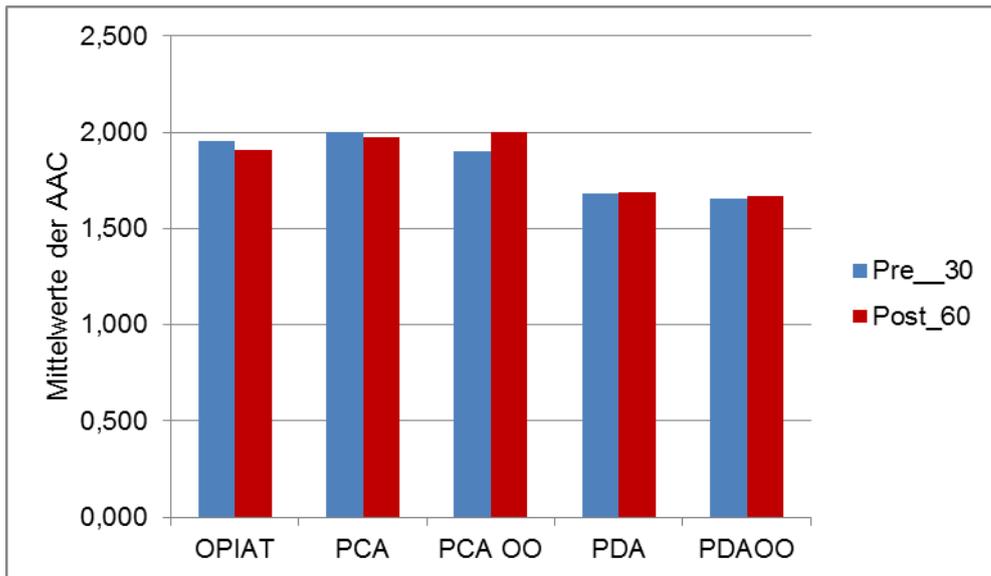


Abbildung 19b: Pre-Post-Vergleich AAC 30_60

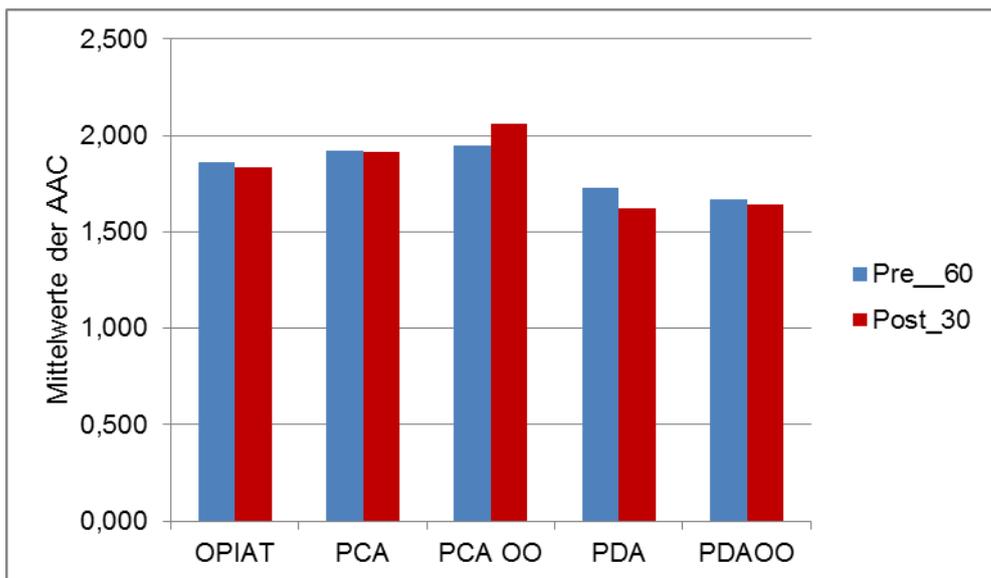


Abbildung 19c: Pre-Post-Vergleich AAC 60_30

Auch bei den 30_60 und 60_30 Paaren beobachtet man den Anstieg der AAC-Mittelwerte bei PCA OO. Eine minimale Erhöhung ist beim Vergleich 30_60 auch für PDA und PDA OO erkennbar.

Betrachtet man die maximal erfasste Zeitspanne von 60 Minuten vor und 60 Minuten nach Intervention nivellieren sich die Vorher- / Nachher- AAC-Durchschnittswerte der einzelnen Paare.

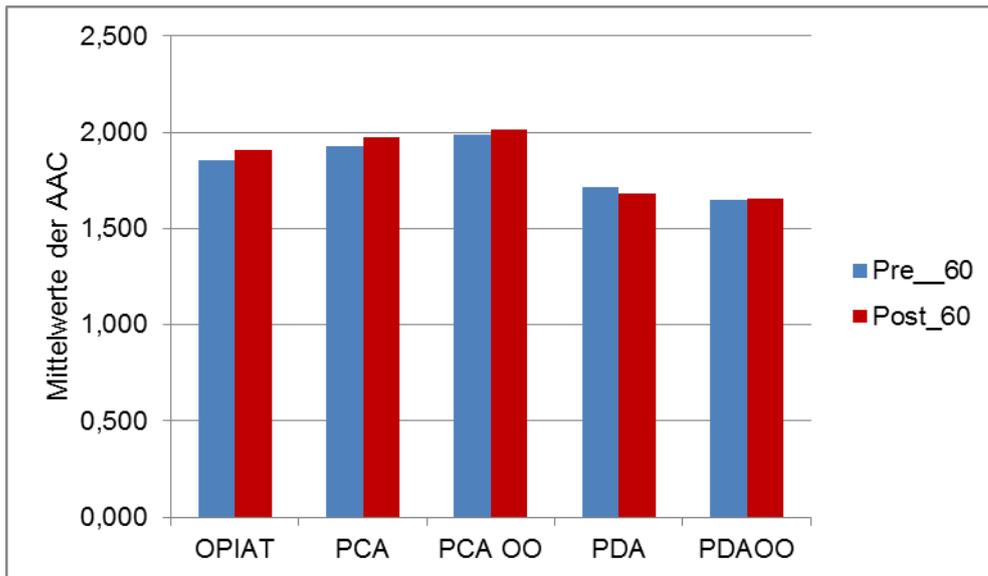


Abbildung 19d: Pre-Post-Vergleich AAC 60_60

Entsprechend der AAC sind in Tabelle 15 die Ergebnisse für die mittlere Dezelerationskapazität dargestellt. Auch hier nähert sich die ADC nach Intervention dem Nullpunkt an, wobei auch dieser Effekt nicht signifikant ist.

ADC	OPIAT			PCA			PCA OO			PDA			PDA OO		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Pre_30	69	-1,970	1,65	72	-2,081	1,05	24	-1,945	0,88	82	-1,824	1,23	61	-1,904	1,34
Post_30	69	-1,814	1,00	72	-1,968	0,87	24	-1,971	0,99	82	-1,640	0,74	61	-1,644	0,75
t-Test: p=	0,478			0,324			0,890			0,209			0,160		
Pre_60	71	-1,958	1,64	75	-2,052	1,04	24	-1,945	0,88	82	-1,824	1,23	61	-1,904	1,34
Post_60	71	-1,883	0,88	75	-1,878	0,82	24	-1,843	0,93	82	-1,646	0,60	61	-1,612	0,63
t-Test: p=	0,718			0,123			0,613			0,196			0,097		
Pre_60	71	-1,930	0,80	74	-1,989	0,91	24	-1,939	0,73	85	-1,741	0,70	63	-1,712	0,70
Post_30	71	-1,803	1,00	74	-1,946	0,86	24	-1,971	0,99	85	-1,645	0,73	63	-1,635	0,74
t-Test: p=	0,342			0,688			0,869			0,224			0,398		
Pre_60	73	-1,938	0,80	79	-1,980	0,90	25	-1,994	0,76	86	-1,741	0,70	64	-1,713	0,70
Post_60	73	-1,879	0,88	79	-1,882	0,82	25	-1,870	0,92	86	-1,632	0,60	64	-1,582	0,63
t-Test: p=	0,612			0,342			0,536			0,141			0,136		

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwerte der ADC vor und nach Schmerzmittelgabe

3.3.1.2 Vergleich der PRSA-Werte nach Schmerzmittelgabe zwischen den Gruppen

Vergleicht man die 30 Minuten und 60 Minuten Post-Werte der einzelnen Schmerzmittelgruppen zum Bezugsintervall (55min - 25min ante partum) der Kontrolle, findet man bei der AAC nach 30 Minuten signifikant geringere Werte bei OPIAT und PDA. Nach 60 Minuten bleibt nur die PDA signifikant. Auch die Subgruppe der PDA zeigt bei der Analyse signifikant reduzierte Postwerte (Tabelle 16a und 16b).

AAC	KONT			OPIAT			PCA			PDA		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Post_30	77	2,062	0,81	86	1,788	0,88	77	1,898	1,01	87	1,619	0,79
t-Test: p=				0,041*			0,269			0,000*		
Post_60				89	1,849	0,86	81	1,960	0,77	90	1,712	0,66
t-Test: p=				0,104			0,419			0,002*		

Tabelle 16a: Vergleich der AAC-Mittelwerte nach Schmerzmittelgabe

AAC Ohne Opiat	KONT			PCA OO			PDA OO		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Post_30	77	2,062	0,81	26	2,001	0,86	63	1,641	0,71
t-Test: p=				0,744			0,002*		
Post_60				27	1,975	0,79	65	1,652	0,58
t-Test: p=				0,629			0,001*		

Tabelle 16b: AAC-Subgruppenvergleich nach Schmerzmittelgabe

Die Werte der voranstehenden Tabellen sind in den Abbildungen 20 und 21 veranschaulicht.

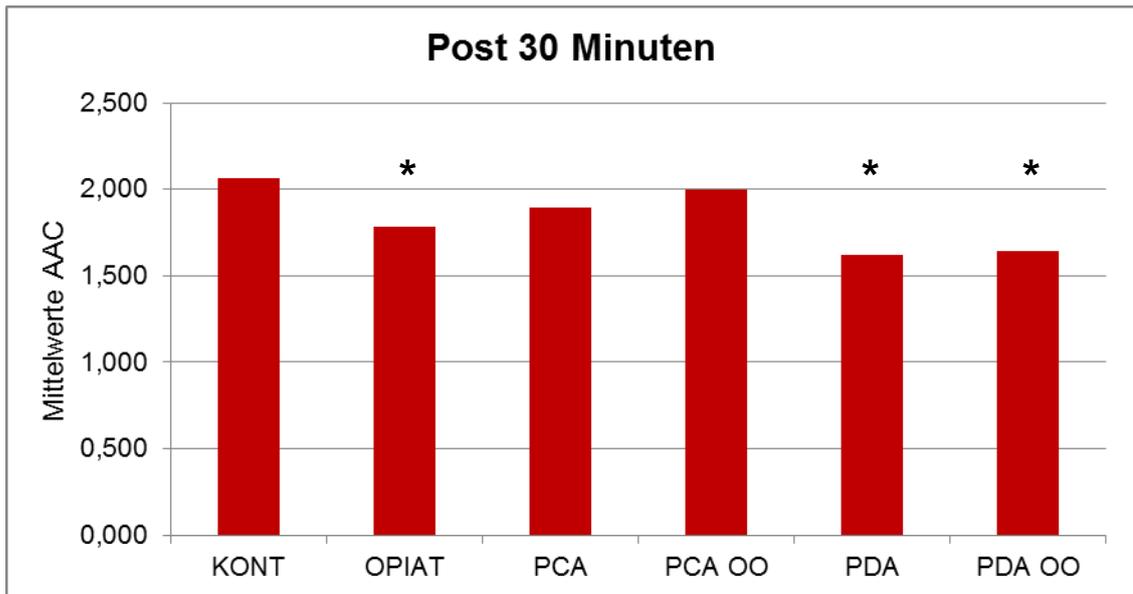


Abbildung 20: Vergleich der AAC-Post-30-Werte

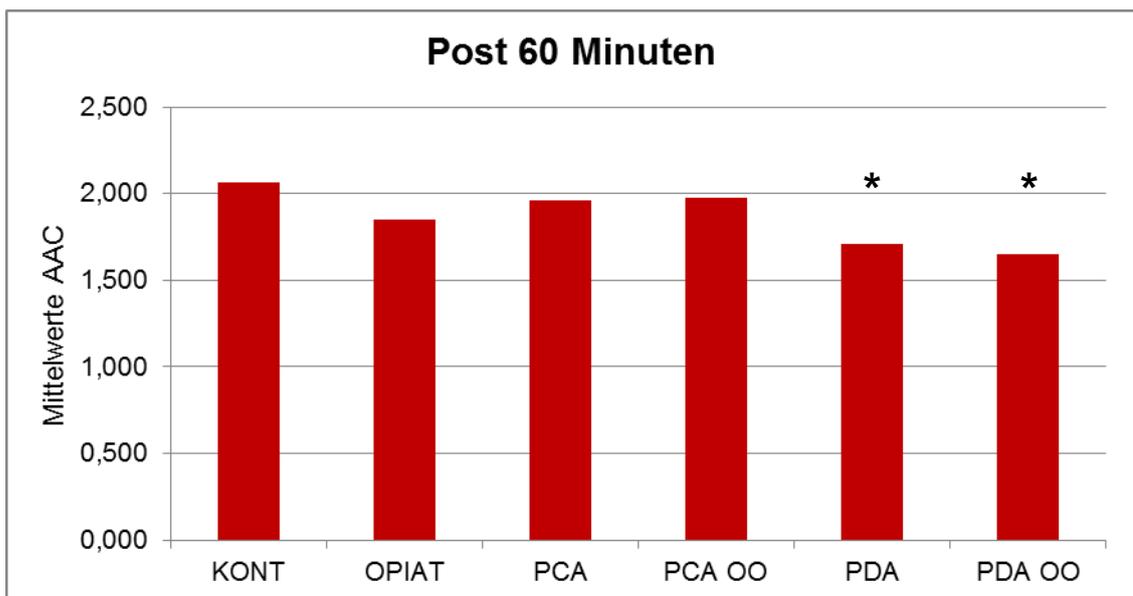


Abbildung 21: Vergleich der AAC-Post-60-Werte

Bei dieser grafischen Datenaufbereitung fällt ins Auge, dass die PCA-Gruppe ohne vorherige Opioidgabe vor allem bei den Post-30 Minuten-Werten der Kontrolle am ähnlichsten ist. Das ist hervorzuheben, da dieses Intervall direkt auf die ärztliche Intervention folgt.

Analog zur AAC sind die Ergebnisse die mittlere Dezelerationskapazität in den Tabellen 17a und 17b aufgelistet.

ADC	KONT			OPIAT			PCA			PDA		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Post_30	77	-2,021	0,99	86	-1,761	0,93	76	-1,930	0,86	87	-1,650	0,73
t-Test: p=				0,086			0,546			0,008*		
Post_60				88	-1,805	0,83	81	-1,872	0,82	89	-1,674	0,72
t-Test: p=				0,134			0,301			0,012*		

Tabelle 17a: Vergleich der ADC Mittelwerte nach Schmerzmittelgabe

ADC	KONT			PCA OO			PDA OO		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Ohne Opiat									
Post_30	77	-2,021	0,99	26	-1,924	0,97	63	-1,635	0,74
t-Test: p=				0,666			0,009*		
Post_60				27	-1,839	0,90	64	-1,582	0,63
t-Test: p=				0,402			0,002*		

Tabelle 17b: ADC-Subgruppenvergleich nach Schmerzmittelgabe

Auch hier weist PDA inklusive Subgruppe bei allen Werten signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle auf. OPIAT liegt allerdings knapp über dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die Ergebnisse aus beiden Tabellen 17 sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Dabei wird deutlich, dass besonders bei den Post-30-Werten zwischen Haupt- und Subgruppe von PCA und PDA nur ein minimaler Unterschied besteht.

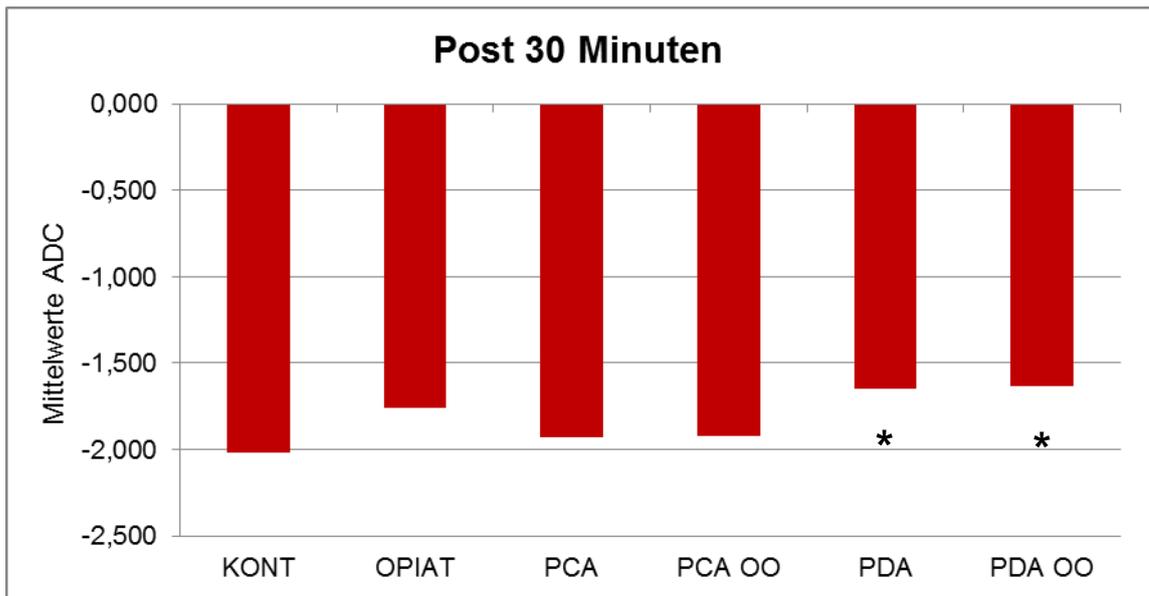


Abbildung 22: Vergleich der ADC-Post-30-Werte

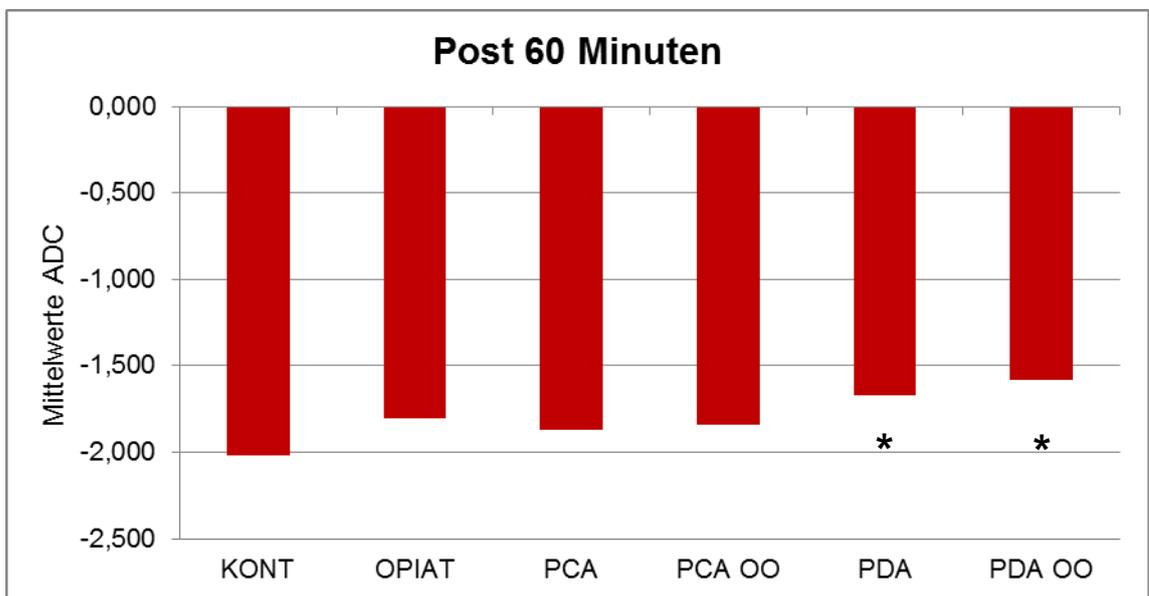


Abbildung 23: Vergleich der ADC-Post-60-Werte

3.3.2 Veränderungen vor der Geburt

Um einen Überblick für die intrapartale Phase zu generieren, wurden die Mittelwerte der AAC getrennt nach den Analysegruppen für 300 Minuten vor der Geburt graphisch dargestellt. Dabei wurden aus den Kollektiven nur die Daten eingeschlossen, die auch über 300 Minuten verfügbar waren. Für die ADC wurde ebenso verfahren; die Abbildungen 24 und 25 zeigen die Graphen im Zeitverlauf.

Bei beiden Abbildungen erkennt man bei der Kontrollgruppe eine deutlich erhöhte Kapazität sowohl für die AAC als auch die ADC im Zeitraum von 100 bis 150 Minuten vor Geburt.

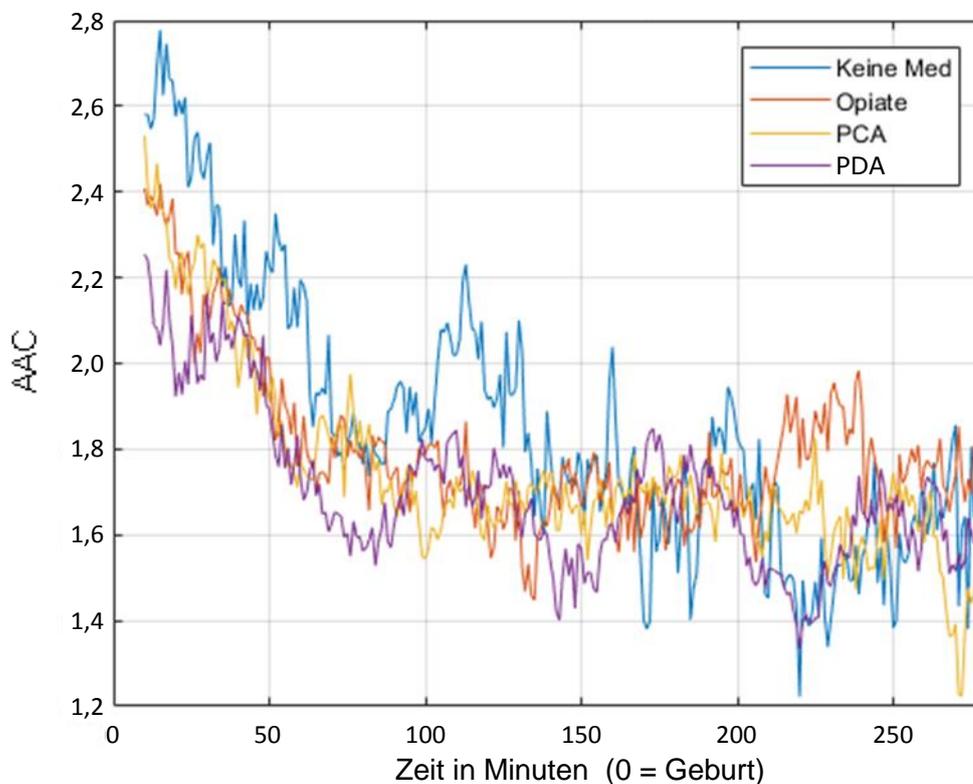


Abbildung 24: AAC der letzten 300 Minuten vor Geburt
(nur CTGs mit 300 Minuten Aufzeichnungsdauer eingeschlossen)

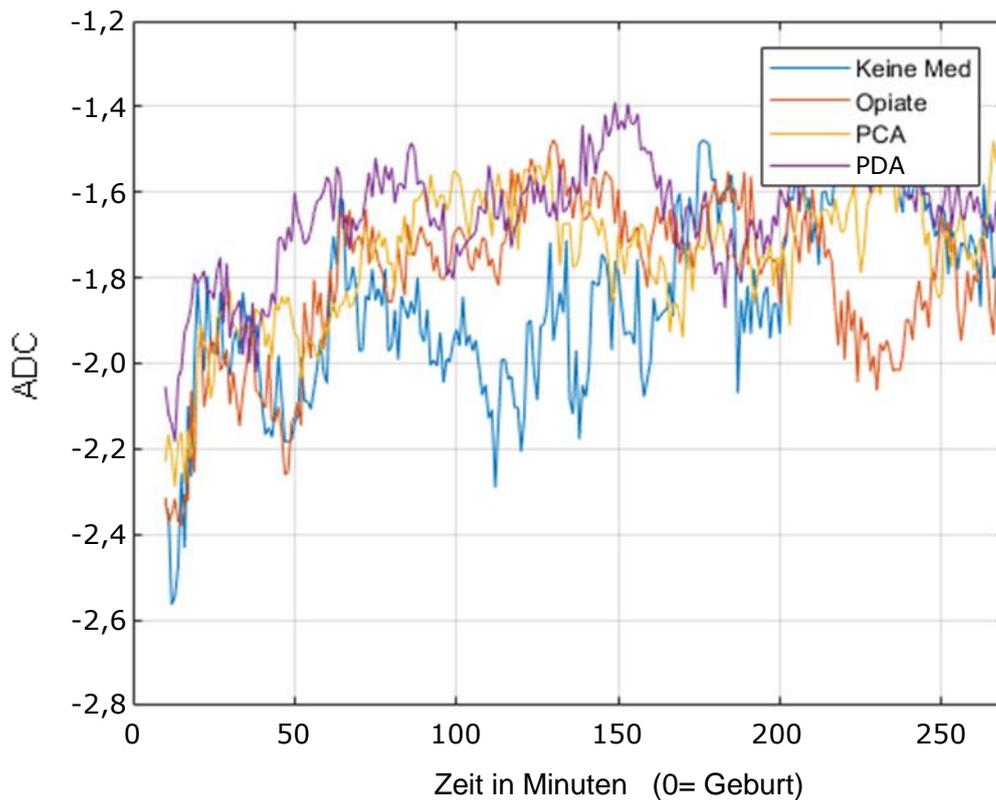


Abbildung 25: ADC der letzten 300 Minuten vor Geburt
(nur CTGs mit 300 Minuten Aufzeichnungsdauer eingeschlossen)

Aus den Ergebnissen der PRSA-Analyse wurden auch für den Zeitraum von 30 bzw. 60 Minuten vor der Geburt für die einzelnen Gruppen Mittelwerte gebildet. In Tabelle 18 sind diese sowohl für die mittlere Akzelerations- als auch Dezelerationskapazität aufgelistet.

	KONT			OPIAT			PCA			PCA OO			PDA			PDA OO		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
AAC_letzte_30Min	91	2,224	0,98	89	2,449	1,04	80	2,556	0,95	26	2,242	0,93	92	2,299	1,00	66	2,360	1,03
t-Test: p=				0,139			0,027*			0,934			0,612			0,416		
AAC_letzte_60Min	91	2,186	0,84	92	2,254	0,75	83	2,271	0,66	27	2,108	0,61	92	2,138	0,70	66	2,164	0,73
t-Test: p=				0,565			0,451			0,658			0,677			0,864		
ADC_letzte_30Min	92	-2,052	1,16	89	-2,533	1,24	80	-2,283	1,13	26	-2,040	1,13	92	-2,200	1,11	66	-2,330	1,14
t-Test: p=				0,008*			0,190			0,961			0,380			0,137		
ADC_letzte_60Min	92	-2,036	0,83	92	-2,261	0,82	83	-2,137	0,81	27	-2,000	0,83	92	-2,064	0,83	66	-2,137	0,84
t-Test: p=				0,066			0,415			0,837			0,818			0,452		

Tabelle 18: Mittelwerte der AAC und ADC vor der Geburt

Im Vergleich der Mittelwerte zeigen sich in den letzten 30 Minuten ante partum signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Opiatgruppe in der ADC. Bei PCA ist die AAC in den letzten 30 Minuten signifikant erhöht, allerdings differiert sie bei der PCA-Subgruppe ohne vorherige Opioidgabe nicht signifikant (t-Test: $p=0,934$). Betrachtet man die gesamte letzte Stunde vor der Geburt, unterscheidet sich kein Kollektiv signifikant von KONT.

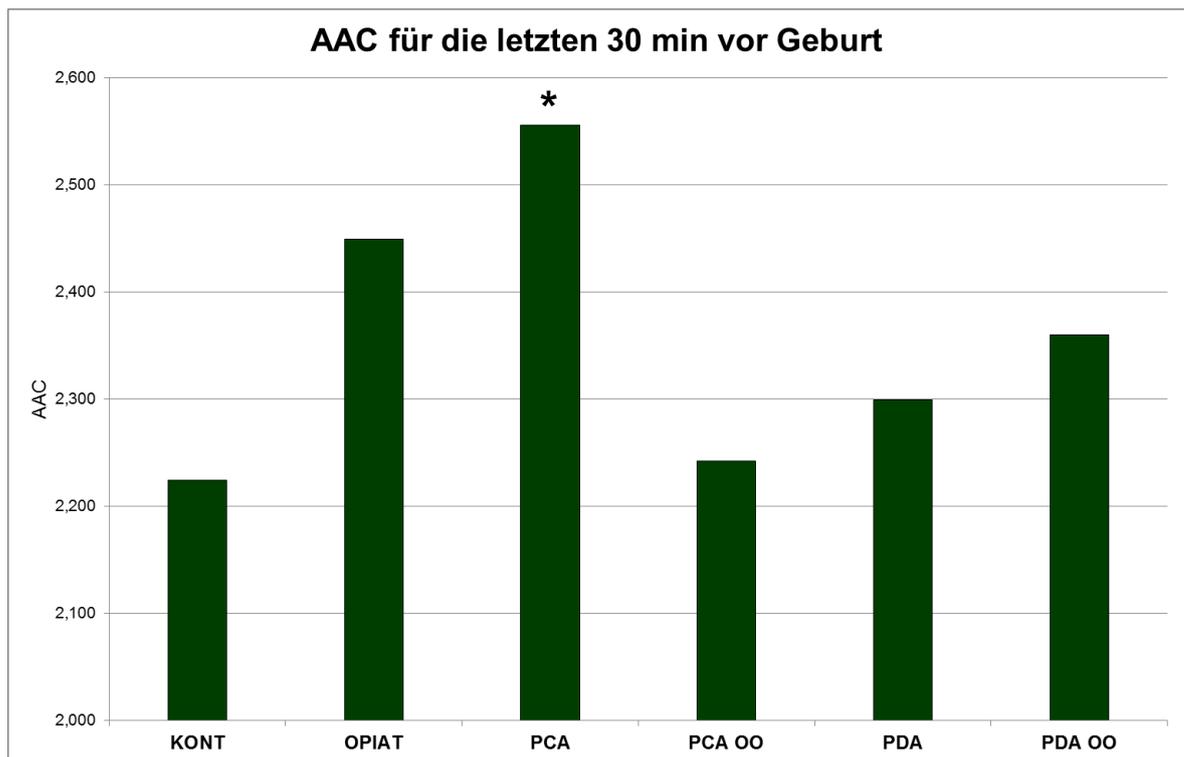


Abbildung 26: Akzelerationskapazität der letzten 30 Minuten ante partum

Die Abbildung 26 verdeutlicht, dass die AAC ohne analgetische Therapie am geringsten ist. Die Kapazität ist bei PDA nur wenig, bei OPIAT deutlich und bei PCA signifikant erhöht.

Auch für die mittlere Dezelerationskapazität weist die Kontrollgruppe den niedrigsten Betrag auf, siehe Abbildung 27. Die ADC der Opiatgruppe unterscheidet sich hier signifikant von KONT. Bei beiden Abbildungen ist erkennbar, dass Mittelwerte von PCA OO denen der Kontrollgruppe am nächsten sind.

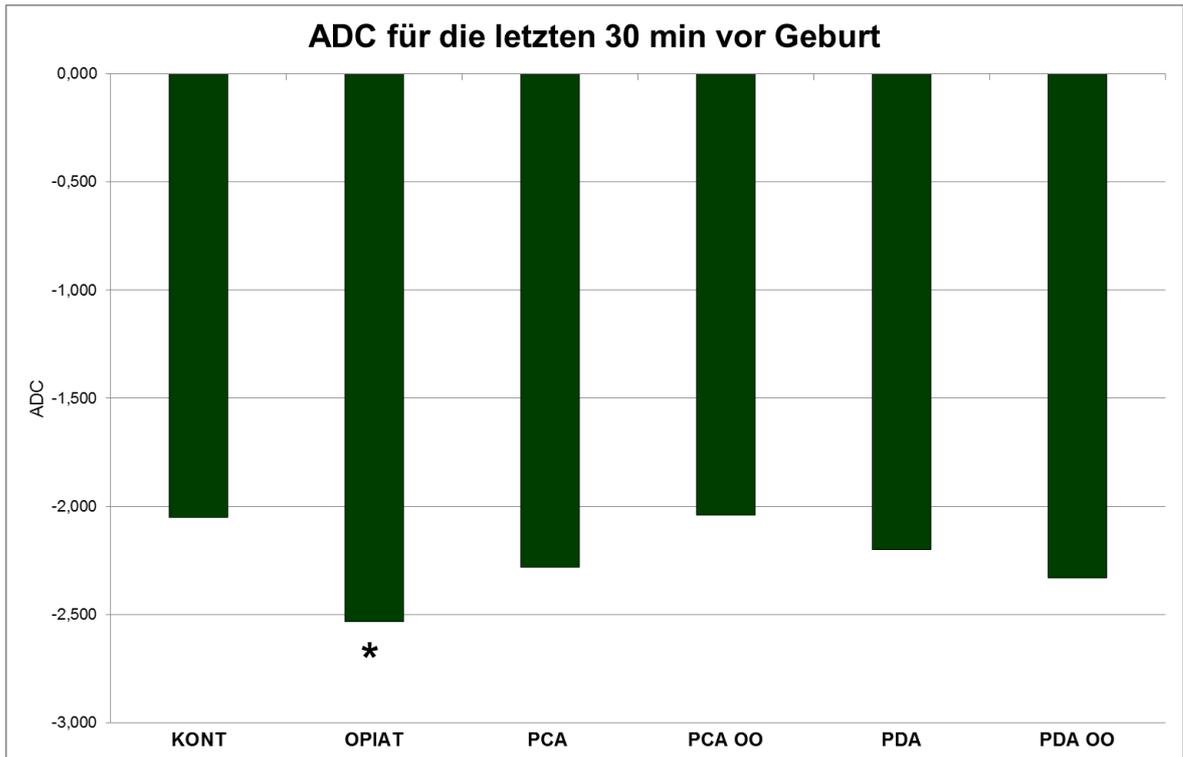


Abbildung 27: Dezelerationskapazität der letzten 30 Minuten ante partum

4 Diskussion

Diese Arbeit zeigt, dass die Wahl und Art einer analgetischen Therapie in der intrapartalen Phase sowohl den Geburtsverlauf als auch den fetalen und daraus resultierend auch den neonatalen Status, sowie das fetale Autonome Nervensystem beeinflussen kann.

4.1 Bewertung des Kollektivs

Die Daten dieser retrospektiven Studie basieren auf den Geburten der Jahre 2013 und 2014 am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München. Das daraus gewählte Kollektiv entspricht laut Statistischem Bundesamt im maternalen Alter dem Durchschnitt für Bayern (Statistische-Bundesamt 2017). Die vier zu untersuchenden Gruppen sind hinsichtlich Gestationsalter, Gravidität und Geburtsmodus sehr ähnlich und weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf, was durch gezielte Selektion der Individuen erreicht wurde. Der Umfang der Gruppen wurde durch die Anzahl der PCA begrenzt, da nur auf vorhandene Daten zurückgegriffen werden konnte. Bei der Auswertung der Daten hat sich gezeigt, dass eine Betrachtung der Subgruppen von PCA und PDA ohne vorherige Opioidgabe sinnvoll ist. Diese entstanden aus den jeweiligen Hauptgruppen und weisen eine zufällige Verteilung der oben genannten Parameter auf.

Ebenso ähneln sich die Gruppen hinsichtlich des Einflusses der maternalen Lebensführung. Man kann erkennen, dass alle vier Gruppen in durchschnittlicher Körpergröße und Gewicht, Rauchverhalten und in Risikofaktoren, wie Gestationsdiabetes, Hypertonus und Präeklampsie, sich nicht wesentlich unterscheiden. Diese kongruenten Eigenschaften des Kollektivs gewährleisten, dass die Ergebnisse dieser Arbeit durch die jeweilige analgetische Therapie bedingt sind.

Lediglich bei der PDA-Gruppe findet sich eine signifikante Erhöhung in der Anzahl der Vorerkrankungen. Grundsätzlich hängt die Wahl eines geeigneten Mittels zur Schmerzlinderung von Wunsch der Patientin, der Erfahrung des

Anästhesisten und der Einschätzung des Geburtshelfers ab (Nielsen, Erickson et al. 1996).

Möglicherweise wird bei Vorerkrankungen und damit einem wahrscheinlich komplizierteren Geburtsverlauf von ärztlicher Seite eher zum aktuellen Goldstandard, der PDA, geraten.

4.2 Beurteilung des Geburtsverlaufs

Die Präferenz der PDA bei zu erwartend schwereren Geburtsverläufen zeigt sich auch in der signifikant erhöhten Inzidenz einer medikamentösen Geburtseinleitung in der PDA-Gruppe, die auch in der Literatur beschrieben ist (Singer, Jank et al. 2016).

In allen 3 Analgetikagruppen besteht eine signifikant größere Notwendigkeit einer Wehenunterstützung mittels Oxytocintropfs. Diese wurde so auch von Singer et al. für die Opiate gefunden (Singer, Jank et al. 2016). Für die PDA ist die Studienlage uneinheitlich (Newton, Schroeder et al. 1995, Zhang, Klebanoff et al. 2001, Anim-Somuah, Smyth et al. 2011). Lediglich die PCA-Subgruppe ohne vorherige Opioidgabe ähnelt der Kontrolle; daher kann man vermuten, dass der alleinige Einsatz von Remifentanyl aufgrund der geringen Halbwertszeit die Wehentätigkeit nicht beeinflusst. Die langwirksame Schmerzlinderung durch Opioide und PDA sowie die damit einhergehende Dämpfung der Signalweiterleitung bewirken anscheinend eine Reduzierung des Uterustonius. Ähnliche Schlussfolgerungen findet man auch in der Literatur (Miller 1997, Breckwoldt, Kaufmann et al. 2007, Wolfler, Salvo et al. 2010, Singer, Jank et al. 2016). Newton et al. beschreiben, dass nach PDA die Uteruskontraktilität erhalten bleibt, aber dazu mehr Oxytocin benötigt (Newton, Schroeder et al. 1995).

Die Dauer der Austreibungs- und Pressperiode ist bei PCA und PDA jeweils signifikant verlängert. Die Zeitspanne bei OPIAT ist vergleichbar mit der bei der Kontrollgruppe, was man dadurch erklären könnte, dass der peripherenöse Einsatz von langwirksamen Opoiden die motorischen Nervenfasern zum Zeitpunkt der Geburt nur geringfügig hemmt. Bei der PDA scheint die rückenmarksnahe Schmerzausschaltung auch die motorischen Anteile zu

beeinträchtigen. Ebenso sind durch die PDA die Oxytocinausschüttung und somit die Kontraktilität des Uterus in der Austreibungsperiode reduziert (Miller 1997). Die PDA-Subgruppe ohne vorherige Opioidgabe zeigt ebenfalls eine prolongierte Austreibungsperiode, jedoch keine längere Pressperiode. Eine verlängerte Dauer der Wehentätigkeit ist bei der PDA auch in der Literatur beschrieben (Halpern, Leighton et al. 1998, Zhang, Klebanoff et al. 2001, Singer, Jank et al. 2016). Die prolongierte Pressperiode der PDA-Gruppe scheint durch die Kombination von Opioiden und PDA bedingt zu sein.

Auch die PCA-Untergruppe ohne vorherige Opioidgabe weist bei der Dauer der Austreibungs- und Pressperiode keine signifikante Verlängerung hinsichtlich der Kontrollgruppe auf. Daraus kann man schließen, dass wahrscheinlich ebenfalls ein Kombinationseffekt von PCA und Opioiden für die längere Dauer der 2. Geburtsphase verantwortlich ist. Die Auswirkungen der Analgesie auf die Mutter, wie erhöhter Oxytocinbedarf und prolongierte Austreibungsperiode, können für fetalen Stress verantwortlich gemacht werden. Reynolds weist ebenfalls auf diese negativen Einflüsse hin (Reynolds 2010).

4.3 Klinische Einschätzung des Neugeborenen

Das durchschnittliche Geburtsgewicht jeder einzelnen der vier Gruppen unterscheidet sich in dieser Arbeit nur kaum, obwohl dieser Parameter nicht aktiv angepasst wurde. Somit kann das Geburtsgewicht als möglicher Einflussfaktor auf das Vegetativum des Feten vernachlässigt werden. In der Literatur findet sich jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen der PDA und dem Geburtsgewicht; je schwerer der Neonat, umso wahrscheinlicher ist die Entscheidung zur PDA (Ekeus, Hjern et al. 2009).

Mit dem Apgar-Wert wird der klinische Zustand des Kindes standardisiert beurteilt (Apgar 1953). Nach einer Minute findet sich bei allen drei Analgesiegruppen durchschnittlich ein geringerer Score, bei OPIAT und PDA sogar ein signifikant schlechterer Wert. Innerhalb der ersten 10 Minuten gleichen sich die Werte an die Kontrollgruppe an. Diese Ergebnisse weisen auf eine kurzfristige Adaptationsstörung des Neugeborenen hin. Bei der Analgesie mit intravenösen Opioiden beschreibt die Literatur die Gefahr des

Opiatüberhanges beim Neugeborenen sowie die damit verbundenen reduzierten Apgar-Werte (Scherer and Holzgreve 1995, El-Wahab and Robinson 2014). In dieser Studie liegen die durchschnittlichen Apgar-Werte bei der PDA auf dem Niveau der Opiatgruppe, wobei sie in der Literatur als besser im Vergleich zu den Opiaten beschrieben werden (Reynolds 2010). Die Apgar-Werte der PDA OO sind gegenüber der Opiatgruppe höher, jedoch zur Kontrolle immer noch signifikant erniedrigt. St. Amant et al. finden hingegen in ihrer Studie zur PDA einen hohen Anteil von erniedrigten Apgar-1min-Werten (St Amant, Koffel et al. 1998). Die PCA ist aufgrund der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanyl mit geringeren Veränderungen beim Apgar-Wert assoziiert (Shen, Wu et al. 2013, El-Wahab and Robinson 2014).

Um das Azidoserisiko einzuschätzen, wurden Nabelarterien-pH-Wert und Base Excess erhoben und verglichen. Bei allen Analgetikagruppen finden sich signifikant erniedrigte pH-Werte und/oder BE-Werte. Die Gruppendurchschnitte der dokumentierten pH-Werte befinden sich noch im physiologischen Bereich, aber bei Analgetikagabe an der unteren Grenze (Scherer and Holzgreve 1995, Thorp, Dildy et al. 1996). Damit scheint die Schmerzmittelgabe zur Geburt mit einem erhöhten Risiko für eine postpartale Störung des Säure-Base-Haushaltes einherzugehen. Thaker et al. haben an Schaffeten gezeigt, dass bereits die Erniedrigung des pH-Wertes innerhalb des physiologischen Bereichs von pH = 7,29 statt pH = 7,35 die fetale Antwort auf akute Hypoxämie negativ verändert. Dies geschieht auf hämodynamischer, metabolischer und hormoneller Ebene (Thakor and Giussani 2009). Wood zeigt, dass fetaler Stress vor allem aus einer Störung des Säure-Base-Haushaltes resultiert (Wood 2009). Damit beeinflussen sich erniedrigte pH-Werte und das fANS. So ist in den letzten 30 min ante partum der Vagotonus bei Feten mit erniedrigtem pH-Wert in der Nabelschnurarterie signifikant erniedrigt. Man geht davon aus, dass durch eine anhaltende Azidose das vegetative Regulationsvermögen beeinträchtigt wird, was zu Dezelerationen und langsamerer Erholung der Herzfrequenz führt (Butruille, De Jonckheere et al. 2017). Lediglich die PCA ohne vorherige Opioidgabe zeigt keine Auffälligkeiten gegenüber der Kontrollgruppe. Die

Beobachtungen von El-Wahab et al. und Tveit et al. decken sich mit diesen Ergebnissen (Tveit, Halvorsen et al. 2013, El-Wahab and Robinson 2014).

Auch bei der Anzahl der intensivpflichtigen Neonaten ähnelt die PCA OO der Kontrollgruppe, wogegen die untersuchten Gesamtgruppen deutliche Unterschiede zur Kontrolle aufweisen.

Die Auswertung der klassischen Parameter zum Geburtsverlauf und dem postpartale Status des Neonaten weist auf eine zumindest kurzfristige Beeinträchtigung nach Analgetikagabe hin, welche auch zu Störung des fetalen Autonomen Nervensystems führen kann.

4.4 Beurteilung des fetalen Autonomen Nervensystems mit Hilfe der phasengleichgerichteten Signalmittelung

Die PRSA beschreibt nicht nur die Variation der fetalen Herzfrequenz sondern auch die Geschwindigkeit dieser Veränderungen (Lobmaier, Mensing van Charante et al. 2016). Deshalb spiegelt sie frühzeitig Störungen des fetalen Autonomen Nervensystems wider (Bauer, Kantelhardt et al. 2006).

In dieser Studie musste bei der Analyse mittels PRSA-Methode keiner der ausgewählten Datensätze ausgeschlossen werden. In den letzten Minuten vor Geburt ist natürlich die Datenmenge am größten, wobei die Aufzeichnungsdauer je nach Gruppe variiert. Bei der Kontrollgruppe findet man die kürzeste, bei der PDA die längste Zeitspanne der Dokumentation. Diese Tatsache ergibt sich schon aus der Wahl der Analgesie. Bei PCA und PDA wird zur ständigen Überwachung geraten (Nielsen, Erickson et al. 1996, Douma, Middeldorp et al. 2011, Tveit, Seiler et al. 2012).

Um mögliche Veränderungen des fetalen Autonomen Nervensystems nach Applikation des Schmerzmittels greifbar machen zu können, wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich in den Analgesiegruppen durchgeführt. Für die Einbeziehung der Kontrolle und deren Gegenüberstellung zu den einzelnen analgetischen Verfahren wurde für die Kontrollgruppe ein fiktiver Vergleichszeitraum definiert. Wegen der rasch abnehmenden Anzahl der verwertbaren Aufzeichnungen und des Ausschlusses möglicher Artefakte

während der Pressperiode wurde eine Zeitspanne von 55 - 25 Minuten vor der Geburt gewählt.

Im Vorher- Nachher-Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppe findet sich ein nicht signifikanter Abfall der AAC- und ADC-Parameter, bei den Analgesiegruppen. Damit scheinen die analgetischen Verfahren das fetale Autonome Nervensystem zumindest kurzfristig zu dämpfen. Dieser Effekt ist besonders deutlich, wenn man die 30 Minuten- Werte nach Applikation eines Schmerzmittels betrachtet. Nach 60 Minuten ist kaum mehr eine Abnahme der AAC in den verschiedenen Gruppen zu sehen. Bei der Opiatgruppe ist dieses Phänomen besonders ausgeprägt. Die PCA- und PDA-Subgruppen ohne Opiatgabe zeigen die geringste Veränderung. Bei der mittleren Dezelerationskapazität ergibt sich für PCA OO ein ähnliches Bild.

Somit kann man anhand der Reduzierung der AAC und ADC feststellen, dass nach Beginn der analgetischen Therapie das fetale Autonome Nervensystem beeinträchtigt wird. Es wird für die intravenöse Gabe von Opioiden ein schädlicher Effekt auf die Herzfrequenzvariabilität und das Vegetativum beschrieben (Kariniemi and Ammala 1981, Hill, Alexander et al. 2003, Sekhavat and Behdad 2009, Engel, Velde et al. 2011). Auch für die Gesamtgruppe der PCA sind AAC und ADC verringert; im Gegensatz dazu steht die PCA OO. Ausreichend analgetische Dosen von Remifentanyl verursachen beim Erwachsenen keine signifikanten Veränderungen bei Herzfrequenz und Vegetativem Nervensystem (Noseir, Ficke et al. 2003). Andererseits vermag Remifentanyl auch das autonome Gleichgewicht zu verändern, indem der Parasympathikus stimuliert wird (Wujtewicz, Hasak et al. 2016). Deshalb muss die Dosis pro Zeiteinheit auf ein sicheres Maß begrenzt sein (Shen, Wu et al. 2013). Das in dieser Studie gefundene Verhalten der PCA lässt sich am ehesten mit einem Kombinationseffekt von den vorab gegebenen langwirksamen Opioiden und Remifentanyl erklären, da die PCA OO Gruppe meist ähnliche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe zeigt. Die Werte der PDA stimmen tendenziell mit denen ihrer Subgruppe, der PDA OO, überein. Somit sind die beobachteten Veränderungen auf die Methode der PDA zurückzuführen. East et al. beschreiben in diesem Zusammenhang eine reduzierte fetale Sauerstoffsättigung in den folgenden 30 Minuten nach PDA-

Anlage (East and Colditz 2002). Auch eine maternale Hypotension durch PDA-Anlage wird mit einer schlechteren plazentaren Durchblutung und daraus resultierenden negativen Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität in Verbindung gebracht (Miller, Cypher et al. 2013).

Die mittlere Akzelerationskapazität ist vermutlich sowohl sympathischen als auch parasympathischen Einflüssen unterworfen (Jensen, Bennet et al. 2009). Rivolta et al. haben an Schaffeten gefunden, dass sich bei akuter Hypoxie, welche aus den Einflüssen am Ende der Geburt resultieren kann, die AAC und ADC anfänglich reduzieren und erst mit weiterer Verschlechterung über die Werte des Normalzustand ansteigen (Rivolta, Stampalija et al. 2014). Besonders solche moderaten und frühzeitigen Veränderungen des fetalen Autonomen Nervensystems können mit der PRSA-Methode detektiert werden (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Im Gegensatz dazu sind bei Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung, was einer chronischen fetalen Hypoxie entspricht, sowohl die AAC als auch die ADC reduziert (Stampalija, Casati et al. 2015). Diese Feten weisen eine verzögerte Reife des Sympathikus und damit eine Störung des Vegetativums auf (Graatsma, Mulder et al. 2012).

Der Zeitraum direkt vor Geburt ist für den Feten am herausforderndsten und ist deshalb geburtshilflich von großem Interesse. Aus diesem Grund wurden auch die letzten 60 Minuten und 30 Minuten ante partum betrachtet und ausgewertet.

In dieser Zeitspanne finden sich bei allen Analgesiegruppen bei der AAC und im Betrag bei der ADC höhere Werte als bei der Kontrollgruppe. Lediglich die PCA OO bleibt auf dem Niveau der Kontrolle. Diese Tendenz ist bereits 60 Minuten vor Geburt zu finden, innerhalb der letzten 30 Minuten werden sogar signifikante Unterschiede sichtbar. In der Pressphase treten durch die starken Austreibungswehen naturgemäß viele Artefakte auf. Dieses Problem betrifft alle untersuchten Gruppen und sollte auch durch die Wahl der PRSA-Methode keinen Einfluss auf das Ergebnis haben (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Bauer, Kantelhardt et al. 2006).

In der letzten Stunde ante partum kumuliert der akute natürliche Geburtsstress mit den vegetativen Veränderungen durch die Analgesie. Die erhöhten Werte bei AAC und ADC bei den Analgesiegruppen kann als verstärkte Aktivierung

des fetalen Autonomen Nervensystems gedeutet werden. Dies ist am ehesten auf erhöhten fetalen Stress zurückzuführen (Georgieva, Papageorgiou et al. 2014). Untersuchungen aus eigenem Haus haben einen signifikanten Anstieg von AAC und ADC bei fetaler intrapartaler Azidose mit pH-Werten kleiner 7,15 gezeigt (Weyrich 2018). In der Literatur wird ein moderater Anstieg des fetalen Stressniveaus mit einer Steigerung der Herzfrequenzvariabilität beschrieben (Rivolta, Stampalija et al. 2014).

Für die intravenöse Gabe von Pethidin oder Meptazinol werden die größten negativen Effekte für den Feten in den ersten 60 Minuten nach Injektion als direkte Opiatfolge beschreiben (Kariniemi and Ammala 1981). Zusätzlich gibt es eine 2. Zeitspanne von 3 – 5 Stunden nach Injektion, bei der aktive Metabolite der applizierten Analgetika zur Depression des Neugeborenen führen können, weshalb zum Einsatz der i.v. Opioide 1 - 3 Stunden vor Entbindung geraten wird (El-Wahab and Robinson 2014). In dieser Studie liegt die Zeit der Opioidgabe mit durchschnittlich 175 Minuten in diesem für den Feten günstigen Zeitfenster. So kann es dennoch sein, dass auch bei OPIAT nach 3 Stunden noch eine Aktivierung des fetalen Autonomen Nervensystems gefunden wurde.

Die Abbildung 24 stellt den AAC-Verlauf in den letzten 300 Minuten vor Geburt dar. Dabei werden nur Anteile der 4 Hauptgruppen erfasst, für die ausreichend lange CTG-Aufzeichnungen vorhanden sind. Dies wirkt sich vor allem auf die Kontrollgruppe aus, da hier nur ca. 19% der Gesamtgruppe dieses Kriterium erfüllen. Die statistische Aussagekraft dieser Grafik ist wegen der geringen Zahl der Probanden vermindert. Eine Aufzeichnungsdauer von mindestens 300 Minuten bei einer Geburt ohne analgetische Therapie weist auf einen komplizierteren Verlauf hin. Aus diesen Tatsachen lässt sich der scheinbare Widerspruch der höheren AAC-Werte im Vergleich zur Gesamtgruppe erklären. Dies gilt entsprechend auch für den ADC-Verlauf in Abbildung 25.

4.5 Limitationen und Stärke der Studie

Die erfassten Daten stammen aus der geburtsbegleitenden Überwachung und wurden mit dem Trium-CTG-Online-System in üblicher Ultraschall-Doppler-Technik mit 4 Hz aufgezeichnet. Für prospektive Forschungen werden oft EKG

Geräte mit ca. 1000 Hz eingesetzt. Van Scheepen et al. haben gezeigt, dass die Aufzeichnungsfrequenz keinen bzw. geringen Einfluss auf das Ergebnis der PRSA-Analyse hat (van Scheepen, Koster et al. 2016). Der flächendeckende Einsatz der PRSA-Methode im geburtshilflichen Management gestaltet sich schwierig, da sie momentan nur offline zur Verfügung steht.

Da man bei einer retrospektiven Studie nur auf das vorhandene Material zurückgreifen kann, musste für den Vergleich zu den Analgetikagruppen bei der Kontrollgruppe die betrachtete Zeitspanne mit 55 -25 Minuten ante partum sehr nahe an die Geburt herangerückt werden. Nur so konnte bei der Anzahl der eingeschlossenen Datensätze zwischen Kontrolle und Analgesiegruppen Vergleichbarkeit hergestellt werden. Mit zunehmender Nähe zum Geburtszeitpunkt findet jedoch eine ansteigende Aktivierung des fetalen Autonomen Nervensystems statt (Annunziata, Tagliaferri et al. 2016). Diese Tatsache ist bei der Beurteilung von Veränderungen nach Applikation des Schmerzmittels zu berücksichtigen. Jedoch treten durch diese Aktivierung erst in den letzten 30 Minuten ante partum und somit in der Pressperiode signifikante Unterschiede auf, daher scheint die Auswahl des Zeitfensters mit 55-25 Minuten vor Geburt für die Kontrollgruppe geeignet zu sein. Ebenso besteht bei einer retrospektiven Auswertung die Möglichkeit, dass der Zeitpunkt der Analgesie bei einzelnen Geburten eventuell nicht minutengenau erfasst wurde. Das kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen und dazu beitragen, dass die gefundenen Tendenzen oft knapp oberhalb des Signifikanzniveaus liegen.

Im Verlauf der Auswertung erschien eine gesonderte Betrachtung der PCA- und PDA-Kollektive ohne vorherige Injektion von Pethidin oder Meptazinol sinnvoll. Die Bildung dieser Subgruppen erfolgte nachträglich. Deshalb ist die Vergleichbarkeit hinsichtlich des Durchschnitts für das maternale Alter, der vollendeten SSW, der Anzahl der Graviditäten, der Anzahl der Paritäten, sowie der relative Verteilung des Geburtsmodus nicht sicher gewährleistet. Ebenso differiert die Größe dieser Subgruppen, allerdings sollte die Anzahl von n=28 bei der PCA OO noch ausreichend statistische Power bieten.

Neben den untersuchten Analgetika wurden im Kreißsaal zum Teil weitere Medikamente verabreicht. Zur leichten Schmerzlinderung kamen Paracetamol

und zur zusätzlichen Spasmolyse in der Eröffnungsperiode Butylscopolamin (Buscopan) zum Einsatz. Bei zu raschem Geburtsfortschritt beziehungsweise bei pathologischen CTG-Befunden erfolgte die Tokolyse zum Teil mittels β -Mimetikum.

Für Buscopan sind keine Nebenwirkungen auf den Fetus bekannt (Kiechle 2010 /S.390) Auch für die Tokolyse zeigen Studien, dass keine Gefahr für den Feten besteht; eine Beeinflussung der fetale Herzfrequenz wird als unwahrscheinlich eingestuft (Kast and Hermer 1993, Rath and Dudenhausen 2003, Schleussner, Möller et al. 2003, Verdurmen, Hulsenboom et al. 2017). Gupta et al. finden keinen negativen Effekt von Paracetamol auf das Outcome des Neugeborenen (Gupta, Mitra et al. 2016).

4.6 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass alle untersuchten analgetischen Therapien das fetale Autonome Nervensystem während der Geburt zumindest kurzfristig beeinträchtigen. Unter anderem wird eine leichte Störung des Säure-Base-Haushalts beobachtet. PDA sowie die in der Geburtshilfe erst seit kurzem eingesetzte PCA führen zu einer signifikant längeren zweiten Geburtsphase. Die PCA OO kommt einer natürlichen, unbeeinflussten Geburt am nächsten. Sie ist der Kontrollgruppe bei der Dauer der Austreibungs- und Pressperiode, dem Nabelarterien-pH, Base Excess und den AAC- und ADC-Werten nach Schmerzmittelgabe sowie vor der Geburt am ähnlichsten. Dennoch stellt die PCA ohne zusätzliche Opioide nicht immer die beste Wahl dar, da sie der PDA im Hinblick auf die Schmerzreduktion unterlegen ist. Allerdings ist der Einsatz der PCA unter der Geburt ein recht innovatives Verfahren, zu dem noch wenig Daten vorliegen. Der Geburtshelfer sollte bei der Wahl einer geeigneten analgetischen Therapie immer auch die Implikationen auf das fetale Autonome Nervensystem im Auge behalten.

Um die vorliegenden Ergebnisse dieser Grundlagenforschung zu untermauern, sind weitere Untersuchungen wünschenswert, insbesondere auch um den Einsatz der PCA in der Geburtshilfe besser zu evaluieren. Mit einem

prospektiven Studiendesign könnte eine längere Aufzeichnungsdauer bei der Kontrollgruppe erreicht werden.

Die Ergebnisse der klassischen Bewertung des neonatalen Outcomes spiegeln sich in den gefundenen Veränderungen der AAC und ADC wider. Somit stellt die PRSA-Methode ein exzellentes Werkzeug zur Überwachung des Feten sowohl in den Wochen vor als auch während der Geburt dar. Mit Hilfe der PRSA-Analyse lassen sich bereits präpartal fetaler Stress sowie geringfügige Abweichungen im fetalen Säure-Base-Haushalt detektieren. Die Möglichkeit einer PRSA-Echtzeitberechnung mit computerisierten CTG-Geräten sollte gegeben sein.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die phasengleichgerichtete Signalmittelung (PRSA) ist eine innovative Signalverarbeitungsmethode, welche Signalrauschen und Artefakte aus einem Biosignal entfernt und Bereiche von Interesse herausfiltert. Angewandt auf digitale CTG-Datensätze kann somit das fetale Autonome Nervensystem (fANS) beurteilt werden. Die vielversprechende und erfolgreiche Anwendung dieser Methode wurde bereits mehrfach in der Geburtshilfe beschrieben. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss diverser Schmerzmittel unter der Geburt [Periduralanästhesie (PDA), intravenöse patientenkontrollierte Analgesie (PCA), Opioidgabe (OPIAT) oder keine Medikation] auf das fANS zu untersuchen, wobei die PCA im geburtshilflichen Kontext noch relativ neu und deshalb kaum untersucht ist.

Methodik: Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden am Klinikum rechts der Isar Geburten mit oben genannten Analgesiemethoden von 2013 und 2014 selektiert, bei denen ein dazugehöriges digital gespeichertes Geburts-CTG vorhanden war. Die PCA Gruppe war die kleinste und somit der limitierende Faktor für die Gruppengrößen. Alle vier Gruppen wurden 1:1 „gematched“ nach maternalem Alter, Gestationsalter, Gravidität und Geburtsmodus. Bei der Auswertung wurden nachträglich Subgruppen der PCA und PDA ohne Opioidgabe (OO) gebildet, da die zusätzlich Injektion von Pethidin oder Meptazinol kein Ausschlusskriterium war.

Mittels PRSA wurde die mittlere Akzelerationskapazität (AAC) und Dezelerationskapazität (ADC) berechnet. Parameter zu Geburtsverlauf sowie fetalem und neonatalem Outcome wurden erhoben.

Ergebnis: 30 Minuten nach Schmerzmittelgabe war die AAC nach OPIAT und PDA signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war nicht signifikant nach PCA-Gabe. 30 Minuten ante partum sind bei allen Anlagesiegruppen die AAC- und ADC-Werte im Betrag erhöht, bei OPIAT und PCA sogar signifikant. Die PCA OO ähnelt bei beiden Vergleichen der Kontrolle. Der Nabelarterien-pH-Wert war niedriger in allen Analgetikagruppen verglichen mit den Kontrollen, bei OPIAT und PDA signifikant. Die

Austreibungs- und Pressperiode war signifikant länger nach PDA sowie PCA im Vergleich zu den Kontrollen.

Schlussfolgerung: Opiode und PDA scheinen das fetale autonome Nervensystem nach Schmerzmittelgabe und unter der Geburt zumindest kurzfristig zu beeinträchtigen. Es finden sich Hinweise auf erhöhte Azidoserate des Feten bei allen Analgetikagruppen. PDA und PCA führen zu einer signifikant längeren zweiten Geburtsphase. Die PCA ohne vorherige Opioidgabe scheint der „normalen Geburt“ am ehesten zu entsprechen und das fetale Autonome Nervensystem kaum zu beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis:

Akselrod, S., D. Gordon, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon and R. J. Cohen (1985).

"Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis."

Am J Physiol **249**(4 Pt 2): H867-875.

Akselrod, S., D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Berger and R. J. Cohen (1981).

"Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control."

Science **213**(4504): 220-222.

Aktories, K., U. Förstermann, F. Hofmann and K. Starke (2013).

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

München, Elsevir Urban&Fischer Verlag.

Alexander, J. M., S. K. Sharma, D. D. McIntire and K. J. Leveno (2002).

"Epidural analgesia lengthens the Friedman active phase of labor."

Obstet Gynecol **100**(1): 46-50.

Anim-Somuah, M., R. M. Smyth and L. Jones (2011).

"Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour."

Cochrane Database Syst Rev(12): CD000331.

Annunziata, M. L., S. Tagliaferri, F. G. Esposito, N. Giuliano, F. Mereghini, A. Di Lieto and M. Campanile (2016).

"Computerized analysis of fetal heart rate variability signal during the stages of labor."

J Obstet Gynaecol Res **42**(3): 258-265.

Apgar, V. (1953).

A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.

Barros, A. K. (2002).

"Extracting the fetal heart rate variability using a frequency tracking algorithm."
Neurocomputing(49): 279–288.

Bauer, A., P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, A. Muller, A. Joeinig, R. Stich, A. Kiviniemi, K. Hnatkova, H. Huikuri, A. Schomig, M. Malik and G. Schmidt (2009).

"Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk)."
Eur Heart J **30**(5): 576-583.

Bauer, A., J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Mäkikallio, K. Ulm, K. Hnatkova, A. Schömig, H. Huikuri, A. Bunde, M. Malik and G. Schmidt (2006).
"Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study."
The Lancet **367**(9523): 1674-1681.

Bauer, A., J. W. Kantelhardt, A. Bunde, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik and G. Schmidt (2006).

"Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data."

Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **364**: 423-434.

Breckwoldt, M., M. Kaufmann and PfeleidererA. (2007).

Gynäkologie und Geburtshilfe,

Georg Thieme Verlag KG.

Butruille, L., J. De Jonckheere, M. Flocteil, C. Garabedian, V. Houfflin-Debarge, L. Storme, P. Deruelle and R. Logier (2017).

"Parasympathetic tone variations according to umbilical cord pH at birth: a computerized fetal heart rate variability analysis."

J Clin Monit Comput **31**(6): 1197-1202.

Caliskan, E., D. Ozdamar, E. Doger, Y. Cakiroglu, A. Kus and A. Corakci (2010).

"Prospective case control comparison of fetal intrapartum oxygen saturations

during epidural analgesia."

Int J Obstet Anesth **19**(1): 77-81.

Capogna, G. (2001).

"Effect of epidural analgesia on the fetal heart rate."

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **98**(2): 160-164.

Cardoso, S., M. J. Silva and H. Guimaraes (2017).

"Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability."

Childs Nerv Syst **33**(7): 1053-1063.

Chudacek, V., J. Anden, S. Mallat, P. Abry and M. Doret (2013).

"Scattering transform for intrapartum fetal heart rate characterization and acidosis detection."

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2013**: 2898-2901.

Costa, M. D., W. T. Schnettler, C. Amorim-Costa, J. Bernardes, A. Costa, A. L. Goldberger and D. Ayres-de-Campos (2014).

"Complexity-loss in fetal heart rate dynamics during labor as a potential biomarker of acidemia."

Early Hum Dev **90**(1): 67-71.

Dalton, K. J., G. S. Dawes and J. E. Patrick (1983).

"The autonomic nervous system and fetal heart rate variability."

Am J Obstet Gynecol **146**(4): 456-462.

David, M., M. Hirsch, J. Karin, E. Toledo and S. Akselrod (2007).

"An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability."

J Appl Physiol (1985) **102**(3): 1057-1064.

Dawes, G. S., C. R. Houghton and C. W. Redman (1982).

"Baseline in human fetal heart-rate records."

Br J Obstet Gynaecol **89**(4): 270-275.

Dawes, G. S., M. Moulden, O. Sheil and C. W. Redman (1992).
"Approximate entropy, a statistic of regularity, applied to fetal heart rate data before and during labor."

Obstet Gynecol. **80**(5): 763-768.

Douma, M. R., J. M. Middeldorp, R. A. Verwey, A. Dahan and R. Stienstra (2011).

"A randomised comparison of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour."

Int J Obstet Anesth **20**(2): 118-123.

East, C. E. and P. B. Colditz (2002).

"Effect of maternal epidural analgesia on fetal intrapartum oxygen saturation."

Am J Perinatol **19**(3): 119-126.

Eberle, R. L., M. C. Norris, A. M. Eberle, J. S. Naulty and V. A. Arkoosh (1998).

"The effect of maternal position on fetal heart rate during epidural or intrathecal labor analgesia."

Am J Obstet Gynecol **179**(1): 150-155.

Ekeus, C., A. Hjern and A. Hjelmstedt (2009).

"The need for epidural analgesia is related to birthweight – a population-based register study."

Acta Obstetrica et Gynecologica.

El-Wahab, N. and N. Robinson (2014).

"Analgesia and anaesthesia in labour."

Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine **24**(4): 97-102.

Electrophysiology, T. F. o. t. E. S. o. C. a. t. N. A. S. o. P. a. (1996).

"Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use."

Eur Heart J **17**: 354-381.

Engel, N. M. A. A., M. V. d. Velde, J. G. Nijhuis and M. A. E. Marcus (2011).
"Labour analgesia effects on foetal heart rate. A mini-review."
Open Journal of Obstetrics and Gynecology **01**(03): 113-120.

Fanelli, A., G. Magenes, M. Campanile and M. G. Signorini (2013).
"Quantitative assessment of fetal well-being through CTG recordings: a new
parameter based on phase-rectified signal average."
IEEE J Biomed Health Inform **17**(5): 959-966.

Figueras, F., S. Albela, S. Bonino, M. Palacio, E. Barrau, S. Hernandez, C.
Casellas, O. Coll and V. Cararach (2005).
"Visual analysis of antepartum fetal heart rate tracings: inter- and intra-observer
agreement and impact of knowledge of neonatal outcome."
J Perinat Med **33**(3): 241-245.

Gätje, R., C. Eberle, C. Scholz and M. Lübke (2011).
Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

Georgieva, A. (2016).
"Advances in computing are driving progress in fetal monitoring."
BJOG **123**(12): 1955.

Georgieva, A., A. T. Papageorghiou, S. J. Payne, M. Moulden and C. W.
Redman (2014).
"Phase-rectified signal averaging for intrapartum electronic fetal heart rate
monitoring is related to acidaemia at birth."
BJOG **121**(7): 889-894.

Goncalves, H., C. Amorim-Costa, D. Ayres-de-Campos and J. Bernardes
(2018).
"Evolution of linear and nonlinear fetal heart rate indices throughout pregnancy
in appropriate, small for gestational age and preterm fetuses: A cohort study."
Comput Methods Programs Biomed **153**: 191-199.

Goncalves, H., A. P. Rocha, D. Ayres-de-Campos and J. Bernardes (2008).
"Frequency domain and entropy analysis of fetal heart rate: appealing tools for fetal surveillance and pharmacodynamic assessment of drugs."

Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets **8**(2): 91-98.

Graatsma, E. M., E. J. Mulder, B. Vasak, S. M. Lobmaier, S. Pildner von Steinburg, K. T. Schneider, G. Schmidt and G. H. Visser (2012).

"Average acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by fetal growth restriction."

J Matern Fetal Neonatal Med **25**(12): 2517-2522.

Gupta, K., S. Mitra, S. Kazal, R. Saroa, V. Ahuja and P. Goel (2016).

"I.V. paracetamol as an adjunct to patient-controlled epidural analgesia with levobupivacaine and fentanyl in labour: a randomized controlled study."

Br J Anaesth **117**(5): 617-622.

Halpern, S. H., B. L. Leighton, A. Ohlsson, J. F. Barrett and A. Rice (1998).

"Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis."

JAMA **280**(24): 2105-2110.

Hill, J. B., J. M. Alexander, S. K. Sharma, D. D. McIntire and K. J. Leveno (2003).

"A comparison of the effects of epidural and meperidine analgesia during labor on fetal heart rate."

Obstet Gynecol **102**(2): 333-337.

Hippokrates (ca. 460 - ca. 370 v. Chr.). Der hippokratische Eid.

Huhn, E. A., S. Lobmaier, T. Fischer, R. Schneider, A. Bauer, K. T. Schneider and G. Schmidt (2011).

"New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction."

Prenat Diagn **31**(5): 509-514.

Ibarra-Polo, A. A., E. Guiloff and C. Gomez-Rogers (1972). "Fetal heart rate throughout pregnancy." Am J Obstet Gynecol **113**(6): 814-818.

Jensen, E. C., L. Bennet, S. J. Guild, L. C. Booth, J. Stewart and A. J. Gunn (2009). "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**(4): R998-R1008.

Kantelhardt, J., A. Bauer, A. Y. Schumann, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik and G. Schmidt (2006). "Phase-rectified signal averaging for detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk."

Kariniemi, V. and P. Ammala (1981). "Effects of intramuscular pethidine on fetal heart rate variability during labour." Br J Obstet Gynaecol **88**(7): 718-720.

Kast, A. and M. Hermer (1993). "Beta-adrenoceptor tocolysis and effects on the heart of fetus and neonate. A review." J Perinat Med **21**(2): 97-106.

Kiechle, M. (2010). Gynäkologie und Geburtshilfe. München, Elsevir GmbH, Urban & Fischer

Klinke, R., H.-C. Pape, A. Kurtz and S. Silbernagl (2009). Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Kretz, F.-J. and F. Teufel (2006). Anästhesie und Intensivmedizin, Springer Medizin Verlag.

Kundu, S., E. Kuehnle, C. Schippert, J. von Ehr, P. Hillemanns and I. Staboulidou (2017). "Estimation of neonatal outcome artery pH value according to CTG interpretation of the last 60 min before delivery: a retrospective study. Can the outcome pH value be predicted?" Arch Gynecol Obstet **296**(5): 897-905.

Lear, C. A., R. Galinsky, G. Wassink, C. J. Mitchell, J. O. Davidson, J. A. Westgate, L. Bennet and A. J. Gunn (2016). "Sympathetic neural activation does not mediate heart rate variability during repeated brief umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep." J Physiol **594**(5): 1265-1277.

Lobmaier, S. M. (2012).

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

Lobmaier, S. M., E. A. Huhn, S. Pildner von Steinburg, A. Müller, T. Schuster, J. U. Ortiz, G. Schmidt and K. T. Schneider (2012).

"Phase-rectified signal averaging as a new method for surveillance of growth restricted fetuses."

J Matern Fetal Neonatal Med **25**(12): 2523-2528.

Lobmaier, S. M., N. Mensing van Charante, E. Ferrazzi, D. A. Giussani, C. J. Shaw, A. Müller, J. U. Ortiz, E. Ostermayer, B. Haller, F. Prefumo, T. Frusca, K. Hecher, B. Arabin, B. Thilaganathan, A. T. Papageorgiou, A. Bhide, P. Martinelli, J. J. Duvekot, J. van Eyck, G. H. Visser, G. Schmidt, W. Ganzevoort, C. C. Lees, K. T. Schneider and T. investigators (2016).

"Phase-rectified signal averaging method to predict perinatal outcome in infants with very preterm fetal growth restriction- a secondary analysis of TRUFFLE-trial."

Am J Obstet Gynecol **215**(5): 630 e631-630 e637.

Löllgen, H. (1999).

"Herzfrequenzvariabilität."

Deutsches Ärzteblatt.

Miller, A. C. (1997).

"The effects of epidural analgesia on uterine activity and labor."

Int J Obstet Anesth **6**(1): 2-18.

Miller, N. R., R. L. Cypher, P. E. Nielsen and L. M. Foglia (2013).

"Maternal pulse pressure at admission is a risk factor for fetal heart rate changes after initial dosing of a labor epidural: a retrospective cohort study."

Am J Obstet Gynecol **209**(4): 382 e381-388.

Newton, E. R., B. C. Schroeder, K. G. Knappe and B. L. Bennett (1995).

"Epidural analgesia and uterine function."

Obstet Gynecol **85**(5 Pt 1): 749-755.

Nielsen, P. E., J. R. Erickson, E. I. Abouleish, S. Perriatt and C. Sheppard (1996).

"Fetal Heart Rate Changes After Intrathecal Sufentanil or Epidural Bupivacaine for labor Analgesia: Incidence and Clinical Significance."

Anesth Analg.

Noseir, R. K., D. J. Ficke, A. Kundu, S. R. Arain and T. J. Ebert (2003).

"Sympathetic and vascular consequences from remifentanil in humans."

Anesth Analg **96**(6): 1645-1650, table of contents.

Nunes, I. and D. Ayres-de-Campos (2016).

"Computer analysis of foetal monitoring signals."

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **30**: 68-78.

Osuna-Zazueta, M. A., F. J. Jaime-Alejo and I. Pérez-Neri (2013).

"La aplicación temprana de analgesia no detiene el trabajo de parto en mujeres primigestas."

Gaceta Médica de México: 613-616.

Paracelsus, T. (1538).

"Septem Defensiones "

Werke Bd. 2(Darmstadt 1965): 508-513.

Peters, M., J. Crowe, J. F. Pieri, H. Quartero, B. Hayes-Gill, D. James, J. Stinstra and S. Shakespeare (2001).

"Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods."

J Perinat Med **29**(5): 408-416.

Pillai, M. and D. James (1990).

"The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy."

Obstet Gynecol **76**(5 Pt 1): 812-816.

Pincus, S. M. and R. R. Viscarello (1992).

"Approximate Entropy: A Regularity Measure for Fetal Heart Rate Analysis."

Obstet Gynecol. **79**(2): 249-255.

Porta, A., K. R. Casali, A. G. Casali, T. Gnechi-Ruscione, E. Tobaldini, N. Montano, S. Lange, D. Geue, D. Cysarz and P. Van Leeuwen (2008).

"Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation."

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **295**(2): R550-557.

Rath, W. and J. W. Dudenhausen (2003).

"Alte und neue Tokolytika - eine aktuelle Diskussion um Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten."

Geburtshilfe Frauenheilkd **63**: 119-123.

Reynolds, F. (2010).

"The effects of maternal labour analgesia on the fetus."

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **24**(3): 289-302.

Rivolta, M. W., T. Stampalija, D. Casati, B. S. Richardson, M. G. Ross, M. G. Frasc, A. Bauer, E. Ferrazzi and R. Sassi (2014).

"Acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in an in-vivo sheep model."

PLoS One **9**(8): e104193.

Romano, M., L. Iuppariello, A. M. Ponsiglione, G. Improta, P. Bifulco and M. Cesarelli (2016).

"Frequency and Time Domain Analysis of Foetal Heart Rate Variability with Traditional Indexes: A Critical Survey."

Comput Math Methods Med **2016**: 9585431.

Scherer, R. and W. Holzgreve (1995).

"Influence of epidural analgesia on fetal and neonatal well-being."

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **59 Suppl**: S17-29.

Schlaeger, J. M., E. M. Gabzdyl, J. L. Bussell, N. Takakura, H. Yajima, M. Takayama and D. J. Wilkie (2017).

"Acupuncture and Acupressure in Labor."

J Midwifery Womens Health **62**(1): 12-28.

Schleussner, E., A. Möller, W. Groß, C. Kähler, U. Möller, S. Richter and H. Seewald (2003).

"Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate."

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: 14–19.

Schmidt, R. F. and F. Lang (2007).

Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie,
Springer Medizinverlag.

Schneider, U., E. Schleussner, A. Fiedler, S. Jaekel, M. Liehr, J. Haueisen and D. Hoyer (2009).

"Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system."

Physiol Meas **30**(2): 215-226.

Schumann, A. Y., J. W. Kantelhardt, A. Bauer and G. Schmidt (2008).

"Bivariate phase-rectified signal averaging."

Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **387**(21): 5091-5100.

Sekhavat, L. and S. Behdad (2009).

"The Effects of Meperidine Analgesia during Labor on Fetal Heart Rate."

Int J Biomed Sci **5**(1): 59-62.

Shen, M. K., Z. F. Wu, A. B. Zhu, L. L. He, X. F. Shen, J. J. Yang and S. W. Feng (2013).

"Remifentanyl for labour analgesia: a double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion."

Anaesthesia **68**(3): 236-244.

Signorini, M. G., A. Fanelli and G. Magenes (2014).

"Monitoring fetal heart rate during pregnancy: contributions from advanced

signal processing and wearable technology."

Comput Math Methods Med **2014**: 707581.

Singer, J., A. Jank, S. Amara, P. D. Stepan, U. Kaisers and C. Hoehne (2016).

"Efficacy and Effects of Parenteral Pethidine or Meptazinol and Regional Analgesia for Pain Relief during Delivery. A Comparative Observational Study."

Geburtshilfe Frauenheilkd **76**(9): 964-971.

Spyridou, K. and L. Hadjileontiadis (2007).

"Analysis of fetal heart rate in healthy and pathological pregnancies using wavelet-based features."

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.

St Amant, M. S., B. Koffel and A. M. Malinow (1998).

"The effects of epidural opioids on fetal heart rate variability when coadministered with 0.25% bupivacaine for labor analgesia."

Am J Perinatol **15**(6): 351-356.

Stampalija, T., D. Casati, L. Monasta, R. Sassi, M. W. Rivolta, M. L. Muggiasca, A. Bauer and E. Ferrazzi (2016).

"Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study."

BJOG **123**(12): 1947-1954.

Stampalija, T., D. Casati, M. Montico, R. Sassi, M. W. Rivolta, V. Maggi, A. Bauer and E. Ferrazzi (2015).

"Parameters influence on acceleration and deceleration capacity based on trans-abdominal ECG in early fetal growth restriction at different gestational age epochs."

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **188**: 104-112.

Statistische-Bundesamt. (2017). from

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html>.

Stauber, M. and T. Weyerstahl (2005).

Gynäkologie und Geburtshilfe.

Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

Stein, P. K., M. T. Hagley, P. L. Cole, P. P. Domitrovich, R. E. Kleiger and J. N. Rottman (1999).

"Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy."

Am J Obstet Gynecol **180**(4): 978-985.

Tagliaferri, S., F. G. Esposito, R. Fagioli, M. Di Cresce, L. Sacchi, M. G. Signorini, M. Campanile, P. Martinelli and G. Magenes (2017).

"Ethnic analogies and differences in fetal heart rate variability signal: A retrospective study."

J Obstet Gynaecol Res **43**(2): 281-290.

Thakor, A. S. and D. A. Giussani (2009).

"Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia."

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **296**(1): R90-99.

Thorp, Dildy, Yeomans, Meyer and Parisi (1996).

"Umbilical cord blood gas analysis at delivery."

American Journal of Obstetrics and Gynecology **175**(3): 517-522.

Thorp, J. A. and G. Breedlove (1996).

"Epidural analgesia in labor: an evaluation of risks and benefits."

Birth **23**(2): 63-83.

Tveit, T. O., A. Halvorsen, S. Seiler and J. H. Rosland (2013).

"Efficacy and side effects of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study."

Int J Obstet Anesth **22**(1): 19-25.

Tveit, T. O., S. Seiler, A. Halvorsen and J. H. Rosland (2012).

"Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous

remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl." Eur J Anaesthesiol **29**(3): 129-136.

Ullman, R., L. A. Smith, E. Burns, R. Mori and T. Dowswell (2011).
"Parenteral opioids for maternal pain management in labour."
Cochrane Database Syst Rev.

Van de Velde, M., A. Teunkens, M. Hanssens, E. Vandermeersch and J. Verhaeghe (2004).
"Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor."
Anesth Analg **98**(4): 1153-1159, table of contents.

van Laar, J. O., C. H. Peters, R. Vullings, S. Houterman, J. W. Bergmans and S. G. Oei (2010).
"Fetal autonomic response to severe acidaemia during labour."
BJOG **117**(4): 429-437.

van Laar, J. O., G. J. Warmerdam, K. M. Verdurmen, R. Vullings, C. H. Peters, S. Houterman, P. F. Wijn, P. Andriessen, C. van Pul and S. Guid Oei (2014).
"Fetal heart rate variability during pregnancy, obtained from non-invasive electrocardiogram recordings."
Acta Obstet Gynecol Scand **93**(1): 93-101.

Van Leeuwen, P., S. Lange, H. Bettermann, D. Gronemeyer and W. Hatzmann (1999).
"Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy."
Early Hum Dev **54**(3): 259-269.

van Scheepen, J. A., M. P. Koster, B. Vasak, C. Redman, A. Franx and A. Georgieva (2016).
"Effect of signal acquisition method on the fetal heart rate analysis with phase rectified signal averaging."
Physiol Meas **37**(12): 2245-2259.

Verdurmen, K. M. J., A. D. J. Hulsenboom, J. van Laar and S. G. Oei (2017).
"Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review."
J Matern Fetal Neonatal Med **30**(20): 2387-2394.

Visser, G. H., G. S. Dawes and C. W. Redman (1981).
"Numerical analysis of the normal human antenatal fetal heart rate."
Br J Obstet Gynaecol **88**(8): 792-802.

Wakai, R. T. (2004).
"Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography."
Exp Neurol **190 Suppl 1**: S65-71.

Wallwitz, U., U. Schneider, S. Nowack, J. Feuker, S. Bauer, A. Rudolph and D. Hoyer (2012).
"Development of integrative autonomic nervous system function: an investigation based on time correlation in fetal heart rate patterns."
J Perinat Med **40**(6): 659-667.

Weibel, S., Y. Jelting, A. Afshari, N. L. Pace, L. H. J. Eberhart, J. Jokinen, T. Artmann and P. Kranke (2017).
"Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for painmanagement in labour."
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017(4).

Weyrich, J. O., J.U.; Müller, A.; Schmidt, G.; Brambs, C.E.; Graupner, O.; Kuschel, B.; Lobmaier, S.M.; (2018).
"Intrapartum PRSA: a new method to predict fetal acidosis?"

Wilson, M., C. MacArthur, F. Gao Smith, L. Homer, K. Handley, J. Daniels and R. C. Group (2016).
"The RESPITE trial: remifentanil intravenously administered patient-controlled analgesia (PCA) versus pethidine intramuscular injection for pain relief in labour: study protocol for a randomised controlled trial."
Trials **17**(1): 591.

Wolfler, A., I. Salvo, G. Sortino, F. Bonati and F. Izzo (2010).

"Epidural analgesia with ropivacaine and sufentanil is associated with transient fetal heart rate changes."

Minerva Anestesiologica: 340-345.

Wood, C. E. (2009).

"Fetal stress. Focus on "effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia" by Thakor and Giussani."

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **296**(1): R88-89.

World-Health-Organization.

"Body mass index - BMI."

from <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.

Wujtewicz, M. A., L. Hasak, P. Twardowski, E. Zabul and R. Owczuk (2016).

"Evaluation of the relationship between baseline autonomic tone and the vagotonic effect of a bolus dose of remifentanil."

Anaesthesia **71**(7): 823-828.

Zhang, J. Y., M.K., M. A. Klebanoff, J. Schwarz and D. Schweitzer (2001).

"Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment."

Am J Obstet Gynecol **185**(1).

7 Abbildungsverzeichnis:

- 1 Beckenebenen (Gätje, R. 2011 /S.419)
- 2 Wehentypen (Gätje, R. 2011 /S.422)
- 3 Altersverteilung in den vier Gruppen
- 4 Anzahl der Geburten pro Frau
- 5 Anzahl der Schwangerschaften
- 6 Verteilung der Schwangerschaftsdauer in kompletten Wochen
- 7 Verteilung der Geburtsmodi
- 8 Body-Mass-Index im Vergleich
- 9 Vergleich der einzelnen Vorerkrankungen innerhalb der Kollektive
- 10 Uhrzeit der Aufnahme in die Klinik
- 11 Dauer der Austreibungsperiode
- 12 Dauer der Pressphase
- 13 Häufigkeitsverteilung Apgar 1min
- 14 Nabelarterien-pH-Werte
- 15 Verteilung des Base Excess
- 16 Herzfrequenzkurven für die letzten 10 Stunden vor Geburt
- 17 Durchschnittliche CTG-Dauer
- 18 Gruppengröße über die Zeit
- 19a Pre-Post-Vergleich AAC 30_30
- 19b Pre-Post-Vergleich AAC 30_60
- 19c Pre-Post-Vergleich AAC 60_30
- 19d Pre-Post-Vergleich AAC 60_60
- 20 Vergleich der AAC-Post-30-Werte
- 21 Vergleich der AAC-Post-60-Werte

- 22 Vergleich der ADC-Post-30-Werte
- 23 Vergleich der ADC-Post-60-Werte
- 24 AAC der letzten 300 Minuten vor Geburt
- 25 ADC der letzten 300 Minuten vor Geburt
- 26 Akzelerationskapazität der letzten 30 Minuten ante partum
- 27 Dezelerationskapazität der letzten 30 Minuten ante partum

8 Tabellenverzeichnis

- 1 Vergleich des durchschnittlichen maternalen Alters
- 2 Analyse des maternalen Alters
- 3 Übersicht Kollektiv
- 4 Risikofaktoren
- 5 Übersicht Gesundheitseinflüsse
- 6 Geburtsspezifische Parameter
- 7 Überblick Geburtsverlauf
- 8 Geburtsgewicht (in Gramm)
- 9 Apgar-Werte
- 10 Aufnahme in die Intensivstation
- 11 Azidosezeichen
- 12 Verteilung niedriger pH-Werte
- 13 Überblick neonatale Parameter
- 14 Vergleich der Mittelwerte der AAC vor und nach Schmerzmittelgabe
- 15 Vergleich der Mittelwerte der ADC vor und nach Schmerzmittelgabe
- 16a Vergleich der AAC-Mittelwerte nach Schmerzmittelgabe
- 16b AAC-Subgruppenvergleich nach Schmerzmittelgabe
- 17a Vergleich der AAC-Mittelwerte nach Schmerzmittelgabe
- 17b ADC-Subgruppenvergleich nach Schmerzmittelgabe
- 18 Mittelwerte der AAC und ADC vor der Geburt

10 Danksagung

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

Besonders danke ich Frau PD Dr. med. Silvia Lobmaier für die Überlassung dieses interessanten und praxisnahen Themas. Ihre herausragenden Expertise, konstruktive Kritik und ansteckende Motivation haben mich über die gesamte Zeit unterstützt.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dr. med. Javier Ortiz, der durch seine weiterführenden Ideen, sein enormes Fachwissen und seine wertvolle Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Alexander Müller, der mich durch seine Kompetenz erheblich bei der Auswertung der ermittelten Rohdaten und der Berechnung der PRSA-Werte unterstützt hat.

Vielmals möchte ich auch Herrn Dipl.-Stat. Bernhard Haller für seine zielführende Beratung in statistischen Fragen danken.

Nicht zuletzt gilt einen ganz besonders herzlichen Dank meiner Familie, die mir meinen beruflichen Werdegang ermöglicht und mich stets gefördert hat.

Schließlich möchte ich allen anderen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben und die hier ungenannt bleiben, für die erwiesene Hilfe danken.

11 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.