

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Der „Fetal Stress Index“ als Marker des fetalen autonomen
Nervensystems und Kortisol als klinischer Parameter von
fetaler Programmierung durch maternalen Stresseinfluss
während der Schwangerschaft**

Camilla Marie Zelgert

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer*innen der Dissertation:
1. apl. Prof. Dr. Silvia Lobmaier
2. Prof. Dr. Radu Roland Rad

Die Dissertation wurde am 03.12.2020 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
12.10.2021 angenommen.

Für meine geliebte Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Hintergrund	6
1.2 Ziele	8
2. Methodik	10
2.1. Patientenrekrutierung und Studiendesign	10
2.2. Fragebögen zur Stressevaluation	12
2.2.1. Perceived Stress Scale-10 nach Cohen	12
2.2.2. Perinatal Distress Questionnaire nach Yali und Lobel	13
2.3. Fetale EKG-Analyse	14
2.3.1. Transabdominale fetale EKG Analyse	14
2.3.2. BPRSA	15
2.3.2.1. Definition der Ankerpunkte im maternalen EKG Signal	15
2.3.2.2. Definition der Ankerpunkte im fetalen EKG Signal	15
2.3.2.3. Definition der Tachogramme	16
2.3.2.4. Phasengleichrichtung und Signalmittelung	16
2.3.2.5. Quantifizierung der BPRSA-Kurve mittels Berechnung des Fetal Stress Index (FSI)	17
2.4. Bestimmung des Kortisol-Spiegels aus mütterlichem Haar	18
2.5. Statistische Auswertung	19
2.6. Zulassung der Studie durch die Ethikkommission	19
3. Ergebnisse	20
3.1. Fragebögen	20
3.2. Soziodemographische Parameter	22
3.3. Geburtsoutcome	24
3.4. Kortisolanalyse aus mütterlichem Haar	26
3.5. FSI- fetaler Stress Index (BPRSA)	28
3.6. Statistischer Vergleich zwischen potentiellen Biomarkern zur Detektion von pränatalem Stress (PS)	30
4. Diskussion	33
4.1. FSI als Marker des fetalen autonomen Nervensystems	33
4.2. Perinatales Outcome - Fetale Hypoxie als Folge von PS?	34
4.3. Kortisol als Stressmarker	35
4.4. Biomarker zur Identifikation von PS	36
4.5. Soziodemografische Unterschiede zwischen SG und KG als mögliche Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse	37
4.6. Literaturdiskussion zu PS und dessen Auswirkung auf die kindliche Entwicklung	37

5. Ausblick	39
6. Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	44
Abbildungsverzeichnis	53
Tabellenverzeichnis	54
Anhänge	55
Danksagung	57
Erklärung	58

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AAC/ADC	mittlere Akzelerations- / Dezelerationskapazität
AF	Atemfrequenz
ANS	autonomes Nervensystem
BPRSA	bivariate phasengleichgerichtete Signalmittelung
CTG	Kardiotokogramm
EKG	Elektrokardiogramm
f	fetal
FSI	fetaler Stress Index
HF	Herzfrequenz
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
KG	Kontrollgruppe
m	maternal
PDQ	Prenatal Distress Questionnaire
PS	pränataler Stress
PSS-10	Perceived Stress Scale 10
PRSA	phasengleichgerichtete Signalmittelung
SG	Stressgruppe
SGA	small for gestational age (zu klein für Gestationsalter)
SSW	Schwangerschaftswoche
ta	transabdominal
Tab.	Tabelle

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die intrauterine Exposition eines Feten gegenüber mütterlichem Stress während der Schwangerschaft birgt ein lebenslang erhöhtes Risiko für Verhaltensauffälligkeiten und psychische Erkrankungen des ungeborenen Kindes (O'Connor, Heron et al. 2003). Dies liegt darin begründet, dass die Fetalperiode ein sensibles Zeitfenster darstellt, in welchem Veränderungen oder Störungen des intrauterinen Umfelds weitreichenden Einfluss auf die langfristige kindliche Entwicklung nehmen können. Somit werden bereits pränatal die Weichen für die zukünftige Gesundheit sowie potenzielle Erkrankungen des ungeborenen Kindes gestellt (Barker 1998).

Im Jahre 1993 postulierten Barker et al. erstmals den Zusammenhang von präpartalen Einflüssen auf den Feten und der daraus resultierenden Entstehung von Erkrankungen im Erwachsenenalter (Barker, Gluckman et al. 1993). Es wurde damals eine Korrelation zwischen vaskulärer Unterversorgung in der Fetalperiode und dem Risiko der späteren Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei den betroffenen Individuen gefunden. Diese Erkenntnis bildete die Grundlage für das Verständnis der „fetalen Programmierung“.

Das Konzept der fetalen Programmierung beschreibt eine fetale Anpassungsreaktion an die intrauterine Umgebung, in der ein Fetus sich entwickelt, und die strukturellen sowie funktionellen fetalen Veränderungen, die hieraus resultieren (Barker 1998). Kommt es zu einer suboptimalen Anpassung, kann sich eine Vulnerabilität des Kindes gegenüber Gesundheitsproblemen im späteren Leben ergeben (Seckl and Holmes 2007, Talge, Neal et al. 2007).

In den letzten Jahren häuften sich Forschungsergebnisse, die dafür sprachen, dass mütterlicher Stress während der Schwangerschaft als Einflussfaktor einen nicht unerheblichen und langfristigen Effekt auf das ungeborene Kind hat (O'Connor, Heron et al. 2003). Eine weitgegriffene Definition von Stress umfasst hierbei sogenannte „kritische Lebensereignisse“, Alltagsstress, schwangerschaftsspezifische Ängste und Sorgen, sowie Symptome einer Depression oder einer generalisierten Angststörung. Aufgrund der breiten Auslegungsmöglichkeit des Begriffs, soll von nun an in dieser Arbeit der Terminus „Stress“ als psychosoziales Konzept von subjektivem mütterlichem Stressempfinden unabhängig vom auslösenden Stressfaktor verstanden werden.

Während mütterlicher Stress ein Kind sicherlich zu verschiedensten Zeitpunkten beeinflussen kann, scheint die Fetalperiode ein besonders sensibles Zeitfenster darzustellen. Im Vordergrund der aktuellen Forschung stehen hier als mögliche Folgen für das Kind eine vermehrte Neigung zu psychischen Auffälligkeiten und ein vermindertes kognitives Entwicklungspotenzial (Huizink, Robles de Medina et al. 2003, Van den Bergh and Marcoen 2004, Zhu, Sun et al. 2014). Intrauteriner Stress-Einfluss kann demnach eine bedeutende Rolle für die zukünftige Entwicklung und Gesundheit des ungeborenen Kindes spielen.

In der Literatur ist die Prävalenz von hohem Stressempfinden werdender Mütter in der Schwangerschaft mit 20-25% beschrieben (Vidal, Neelon et al. 2014). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse wäre es aus gesundheitspolitischer und

klinischer Sicht wünschenswert, die durch pränatalen Stress gefährdeten Kinder frühzeitig identifizieren zu können. Aktuell werden die Folgen des pränatalen Stress-Einflusses beim Kind oft erst Jahre später oder gar nicht erkannt. Somit geht wertvolle Zeit für wichtige therapeutische Maßnahmen verloren (Lejarraga, Menendez et al. 2008). Wäre es möglich, die unter Risiko stehenden Kinder anhand eines Biomarkers bereits intrauterin zu erkennen, ergäbe sich die Möglichkeit rechtzeitiger präventiver Maßnahmen zum Vorbeugen langfristiger negativer Folgen.

Stressregulationsmechanismen

Um mögliche Ansatzpunkte für einen potenziellen Biomarker zur Detektion der betroffenen Kinder zu finden, ist es zunächst sinnvoll, sich die Mechanismen der physiologischen Stressreaktion unseres Organismus vor Augen zu führen. Hierbei spielen zwei Systeme eine entscheidende Rolle:

Zum einen gibt es das autonome Nervensystem (ANS), welches für die akute und schnelle Stressantwort durch neuronale Aktivierung zuständig ist und innerhalb von Sekunden auf äußere Einflüsse reagieren kann. Das andere System besteht aus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Diese stellt den langsamen Antwortweg dar und wirkt über einen Anstieg des Kortisol-Spiegels im Blut. Kortisol, ein Glukokortikoid, welches in der Nebennierenrinde produziert wird, erreicht seinen Maximalwert im Blutserum circa 10-30 Minuten nach einem akuten Stressereignis (Kirschbaum, Pirke et al. 1993).

Nach dem Konzept der fetalen Programmierung wird die Entwicklung der fetalen Stress-Reaktions-Systeme durch die entsprechende mütterliche Antwort auf einen Stressor geformt und beeinflusst (Rash, Thomas et al. 2016). Da sich insbesondere das fANS bereits intrauterin auf einfache Weise und nicht invasiv anhand der vegetativ gesteuerten fetalen Herzaktion beurteilen lässt (Sjostrom, Valentin et al. 2002, Monk, Myers et al. 2003, Lobmaier, Ortiz et al. 2017), stellt es neben der HPA-Achse eine vielversprechende Größe zur Beurteilung der fetalen Stressreaktion dar.

fANS

Das ANS wird klassischerweise in zwei Anteile unterschieden: Das sympathische und das parasympathische Nervensystem. Beide arbeiten unabhängig vom Bewusstsein und regulieren auf komplexe Weise unter anderem Atmung, Verdauung, Stoffwechsel und Herzfrequenz (Lahiri, Kannankeril et al. 2008). Die fetale Herzaktion wird ab der 16.-18. Schwangerschaftswoche durch das autonome Nervensystem reguliert. Ab diesem Zeitpunkt tritt durch den Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus zum ersten Mal eine Varianz in der fetalen Herzfrequenz auf, die sogenannte „Herzfrequenzvariabilität“ (HRV) (Jensen, Bennet et al. 2009). Diese stellt einen etablierten Parameter zur Beurteilung des autonomen Nervensystems im Erwachsenenalter dar (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Aber auch das fANS und dessen Beurteilung durch die fHRV ist bereits Objekt einiger Studien gewesen. Hier hat sich das fANS als sehr vulnerabel gegenüber maternalem Stress-Einfluss gezeigt (Sjostrom, Valentin et al. 2002, Monk, Myers et al. 2003, Makino, Matsuda et al. 2009, Gao, Huang et al. 2017). Die fHRV wurde in diesen Arbeiten als Marker für die Entwicklung des kindlichen zentralen und autonomen Nervensystems verwendet. Sjostrom et al. verglichen fetale Bewegungen und CTG-Muster zwischen 37 und 40

SSW, nachdem Schwangere anhand des Spielberger-State-Trait Anxiety Inventory als „viel“ oder „wenig gestresst“ unterschieden worden waren. Die Arbeitsgruppe fand hier eine mögliche Assoziation zwischen mütterlichem Stress und fetalen Herzfrequenzmustern sowie fetaler HRV (Sjostrom, Valentin et al. 2002).

Monk et al. untersuchten den Einfluss von akuten Stresseinflüssen auf die fetale Herzfrequenz in Abhängigkeit vom allgemeinen Stresslevel der Mütter (State Trait Anxiety Index), indem die Patientinnen den 5-Minuten Stroop Color-Word-Matching Test absolvierten. Die Reaktion der fetalen Herzfrequenz (fHR) auf die akuten Veränderungen im maternalen System durch den Stress-Einfluss zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Müttern mit allgemein hohem bzw. niedrigem Stresslevel (Monk, Myers et al. 2003).

Auch die Gruppe um Gao et al. beschäftigte sich mit dem Zusammenhang von präpartalem maternalen Stress auf das kindliche ANS. Hier wurde postpartal das kindliche ANS im Alter von acht bis zehn Jahren anhand von Herzfrequenzmustern untersucht. Man fand eine Korrelation zwischen bestimmten EKG-Parametern und einer höheren Prävalenz an antisozialem Verhalten und psychopathischen Charakterzügen der Kinder. Zudem wurde auch ein Zusammenhang zwischen genannten psychologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten und hohem pränatalen Stresseinfluss gefunden (Gao, Huang et al. 2017).

1.2 Ziele

Während die oben genannten Arbeiten sich allein auf Veränderungen der fetalen Herzfrequenzvariabilität konzentrierten, wird mit dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass das Verhältnis in dem maternale und fetale Herzfrequenzmuster zueinanderstehen, also deren Wechselwirkung aufeinander, weitergehende Informationen über den funktionellen Zustand des fANS liefern können. Es soll untersucht werden, ob das fANS nicht-invasiv durch Analyse von Herzfrequenzmustern anhand von fetalen und maternalen EKG-Daten in seiner Funktionalität beurteilt werden kann. Hierzu wird die innovative Methode der bivariaten phasengleichgerichteten Signalmittelung (BPRSA) verwendet und untersucht, ob sich diese eignet, um Unterschiede im fANS von Kindern unter Einfluss von pränatalem Stress und solchen ohne diesen, festzustellen.

PRSA

Die Methode der phasengleichgerichteten Signalmittelung (PRSA) hat sich in den letzten Jahren für die Analyse von quasiperiodischen Signalen mit einem hohen Anteil an Störuschen, wie es typisch für das fetale Herzfrequenzsignal ist, bewährt. Es handelt sich dabei um einen Algorithmus der Daten-Prozessierung, welcher anhand der Analyse Artefakte eliminiert und Bereiche von Interesse herausfiltert. Hierdurch ist die Methode weniger anfällig gegenüber Störfaktoren (Kantelhardt, Bauer et al. 2007). Im Vergleich zu anderen Berechnungen erlaubt die PRSA-Analyse der fHR damit die Detektion von quasi-periodischen Oszillationen in einem nicht-stationären Signal (Bauer and Kantelhardt 2006).

Ursprünglich fand das PRSA im Bereich der Erwachsenen-Kardiologie Einsatz. In einer Studie konnte die Methode besser als der Goldstandard der linksventrikulären-Ejektionsfraktion (LVEF) die Mortalität von Postmyokardinfarkt-Patienten vorhersagen (Bauer, Kantelhardt et al. 2006). Im Bereich der Pränatalmedizin wurde

die Methode erstmals 2011 und 2012 durch Lobmaier und Huhn beschrieben (Huhn, Lobmaier et al. 2011, Lobmaier, Huhn et al. 2012). Hierbei zeigten sich die durch die PRSA-Methode ermittelten Zielparameter „Average Acceleration Capacity“ (AAC) und „Average Deceleration Capacity“ (ADC) im Vergleich zur Kurzzeitvarianz (STV) nach Dawes und Redman besser geeignet, um präpartal zwischen Kindern mit fetaler Wachstumsrestriktion (FGR) und normgewichtigen Kindern zu unterscheiden (Huhn, Lobmaier et al. 2011, Lobmaier, Huhn et al. 2012). Neuere Daten konnten mittels PRSA Methode außerdem Veränderungen im fANS durch den Einfluss von Gestationsdiabetes (GDM) zeigen (Lobmaier, Ortiz et al. 2017).

Beim bivariaten PRSA (BPRSA) handelt es sich um eine Weiterentwicklung der ursprünglichen PRSA Methode. BPRSA macht es möglich, nicht nur ein einzelnes Signal, sondern die Wechselbeziehung zweier simultan aufgezeichneter Datensätzen, zu untersuchen (Schumann, Kantelhardt et al. 2008).

Im Rahmen einer prospektiven Studie untersuchte diese Arbeit nun, ob sich die Analyse von fetalem und maternalem ANS anhand der BPRSA Methode eignet, um einen neuen Biomarker zu entwickeln, der die vorausgehende Exposition von Müttern gegenüber Stress in der Schwangerschaft vorhersagen kann. Das Ziel war es hierbei zum einen, die Wechselwirkung zwischen fetaler und mütterlicher Herzfrequenz durch die BPRSA Methode zu untersuchen. Zum anderen wurden die gewonnenen Ergebnisse zwischen gestressten Mutter-Kind Paaren und gesunden Kontrollen verglichen.

Zusätzlich stellten wir maternale Kortisol-Spiegel als klinischen Parameter in Zusammenhang mit den oben genannten Untersuchungen. Hierbei sind dessen Prädiktionskraft als Stressmarker und die Korrelation zwischen unserem potenziellen BPRSA-Biomarker und Kortisol betrachtet worden.

2 Methodik

2.1. Patientenrekrutierung und Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden von Juni 2016 bis März 2018 im Perinatalzentrum am Klinikum rechts der Isar München schwangere Frauen im dritten Trimenon anhand eines Flyers über die Studie informiert. Alle interessierten Schwangeren wurden durch das Ausfüllen des standardisierten Fragebogens „Perceived Stress Scale“ (PSS-10) nach Cohen gescreent und als „gestresst“ oder „nicht gestresst“ eingestuft. Die Schwangeren mit Ausschlusskriterien in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren:

- Einlingsgravidität
- Alter der Frauen zwischen 18 und 45 Jahre
- Gestationsalter bei Studieneinschluss zwischen der 30. und 40. vollendeten Schwangerschaftswoche

Als Ausschlusskriterien galten:

- Mehrlingsgraviditäten
- Frühgeburtlichkeit (< 37.SSW)
- pH < 7,10 (arterielles Nabelschnurblut)
- Fetale Wachstumsrestriktion FGR
(FGR = Schätzwert < 10. Perzentile UND/ODER nicht Perzentilen-gerechtes Wachstum UND pathologische Dopplerwerte)
- Drogen-/Alkoholabusus der Mutter während der Schwangerschaft
- bekannte Fehlbildungen oder bekannte Chromosomenanomalien
- bekannte schwerwiegende mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft

Für jede „gestresste“ Patientin, die nach Aufklärung und Einwilligung in die Stressgruppe (SG) der Studie aufgenommen wurde, ist eine Patientin aus dem ungestressten Kontroll-Kollektiv nach Gestationsalter bei Studieneinschluss, Alter der Mutter und Parität „gematcht“ und in die Kontrollgruppe (KG) eingeschlossen worden. Es wurde in beiden Studiengruppen eine einmalige circa 40-minütige trans-abdominelle EKG-Aufzeichnung von mütterlicher und fetaler Herzfrequenz durchgeführt, sowie simultan ein CTG geschrieben. Darüber hinaus wurden mittels eines Fragebogens und eines persönlichen Gesprächs Daten über Bildungsstatus, sozioökonomische Situation, Ethnizität und allgemeine Krankengeschichte erhoben.

Folgende Parameter wurden erfasst:

Gestationsalter bei Screening
Gestationsalter bei Studieneinschluss
Maternales Alter
BMI vor der Schwangerschaft
BMI bei Studieneinschluss
Ethnizität kaukasisch/europäisch oder andere
Familienstand
Höchster Schulabschluss
Haushaltseinkommen > 5000€ / Monat
Raucher
Vielgebärende
Geplante Schwangerschaft
IVF / ICSI
Gestationsdiabetes
Autoimmunerkrankung
Arbeitsstatus bei Studieneinschluss

Tab. 1: Erfasste soziodemographische Parameter

Im Rahmen der Entbindung wurde mütterliches Blut, sowie Nabelschnurblut und Plazentagewebe entnommen. Zudem wurden Speichelproben der Neugeborenen mithilfe des ORAcollect•DNA Tests (OCR-100) gewonnen, um an allen soeben genannten Materialien im Rahmen von weiteren Untersuchungen genetische, epigenetische und mikrobiologische Untersuchungen vornehmen zu können. Des Weiteren erfolgte die Gewinnung einer mütterlichen Haarprobe zur Bestimmung des maternalen Kortisolspiegels.

Darüber hinaus wurden Daten über das Geburtsoutcome erfasst.

Die Kinder der Studienteilnehmerinnen beider Gruppen werden im weiteren Verlauf bis zum Alter von 24 Monaten nachverfolgt und untersucht werden. Mithilfe des Bayley Tests (Bayley scales of infant development) werden deren kognitive Entwicklung und Verhaltensmuster betrachtet und die Kinder somit auf bleibende Einflüsse des pränatalen Stresses geprüft.

Die Untersuchungen der postpartal gewonnenen Blut-, Plazenta- und Speichelproben, sowie der weitere kindliche Verlauf sind aktuell noch nicht abgeschlossen und nicht Teil dieser Arbeit. Der Vollständigkeit halber sollen sie hier trotzdem genannt werden, um das gesamte Studiendesign vorstellen zu können. Abbildung 1 zeigt den Ablauf der Studie anhand eines Flowcharts.

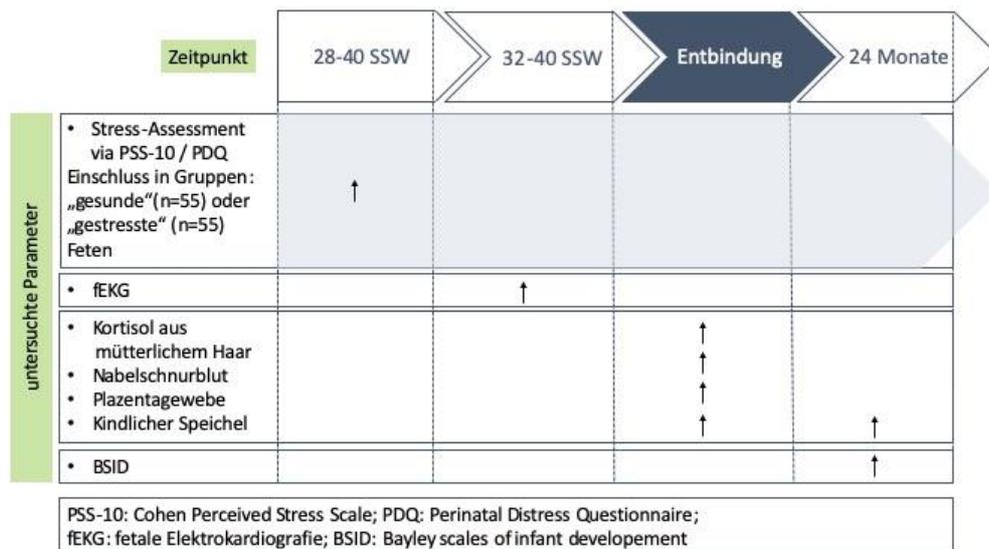


Abb. 1: Flowchart des Studiendesigns

2.2 Fragebögen zur Stressevaluation

2.2.1 Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) nach Cohen

Um das Stresslevel der Schwangeren einschätzen zu können wurde der Fragebogen „Perceived Stress Scale 10“ nach Cohen verwendet (Fragebogen mit Auswertungsschema siehe Anhänge S.55). Dieser ist ein weitverbreitetes Instrument um subjektiv empfundenen, situations-unspezifischen Stress zu messen und ermöglicht eine Beurteilung, inwiefern bestimmte Situationen oder Gegebenheiten im Leben der Frauen als stressreich empfunden werden (Cohen, Kamarck et al. 1983). Der Fragebogen ist in der deutschen Sprache validiert und bietet ein schnelles und kostengünstiges Screening-Instrument (Remor 2006, Pluess, Bolten et al. 2010, Klein, Brahler et al. 2016).

Der PSS-10 Fragebogen besteht aus 10 Fragen, die darauf abzielen, herauszufinden, inwiefern das tägliche Leben im vergangenen Monat durch den Befragten als unvorhersehbar, unkontrollierbar und überwältigend empfunden wurde. Es gibt jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0=„nie“, 1=„selten“, 2=„manchmal“, 3=„häufig“, 4=„sehr häufig“). Aus der Summe der einzelnen Antwort-Werte errechnet sich ein möglicher Gesamt-Wert zwischen minimal 0 und maximal 40 Punkten.

Da von den Autoren des Fragebogens kein allgemeingültiger Grenzwert angegeben wird, der zwischen „gestresst“ und „nicht gestresst“ unterscheiden kann, wurde für diese Arbeit eine Pilotstudie durchgeführt, um den Anteil der „stark gestressten“ schwangeren Frauen in der Studienpopulation einzuschätzen und einen Grenzwert zu berechnen. Dies erfolgte analog zu anderen Studien, welche ebenso mit studienspezifischen Grenzwerten arbeiteten (Krabbendam, Smits et al. 2005). Hierzu wurde im Mai 2016 im Perinatalzentrum der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Fragebogen an gesunde Schwangere zwischen der 30. und der 40. abgeschlossenen SSW ausgeteilt. 32 Frauen gaben einen komplett ausgefüllten

Fragebogen zurück. Es errechnete sich ein Median von 13,5 Punkten. Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse und die Verteilung der berechneten PSS-10-Scores der Pilotstudie.

Als 80%-Quantil wurde der Wert ≥ 19 berechnet, der als Grenzwert für die Einteilung in die SG angenommen wird (0-18 Punkte: KG, ≥ 19 Punkte: SG). Damit wurde für diese Arbeit von einer Stress-Prävalenz im Studienkollektiv von ca. 20% ausgegangen, welche kongruent zur gängigen Literatur ist. Hier wurde ebenso regelmäßig 19 als Cut-Off für die Unterscheidung in „Stress“ oder „kein Stress“ verwendet (Krabbendam, Smits et al. 2005, Vidal, Neelon et al. 2014).

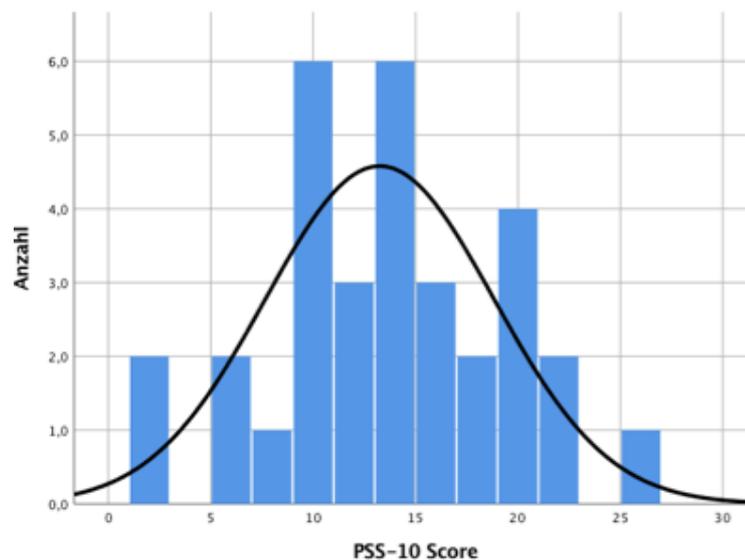


Abb.2: Ergebnisse der PSS-10 Fragebögen der Pilotstudie

2.2.2 Perinatal Distress Questionnaire (PDQ) nach Yali und Lobel

Zusätzlich füllten die Schwangeren zeitgleich mit dem PSS-10 einen zweiten Fragebogen aus, den Perinatal Distress Questionnaire (PDQ) nach Yali und Lobel (1999) (Fragebogen mit Auswertungsschema siehe Anhänge S.56). Der Fragebogen wurde aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt und validiert (Klein, Brahler et al. 2016). Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungs-Fragebogen, der auf Bedenken und Sorgen ausgerichtet ist, welche sich rein auf die Schwangerschaft beziehen. Dabei erfasst der PDQ in 12 Fragen auf einer 5-stufigen Skala die Bereiche „Eltern werden“, „Veränderungen des eigenen Körpers“, „medizinische Komplikationen und physische Symptome“, „Gesundheit des Kindes“, „Beziehung“ und „Geburt“ (Yali and Lobel 1999). Die Gesamtsumme aus den zwölf Fragen gibt die schwangerschaftsspezifische Stressbelastung der Frau an. Der minimal mögliche Wert beträgt 0 Punkte, das Maximum 48 Punkte. Der Test wurde anhand zahlreicher Studien an unterschiedlichen kulturellen und sozioökonomischen Populationen angewendet und gilt als ein effektives Instrument, um schwangerschafts-bezogenen Stress zu messen (Alderdice and Lynn 2011). Da die Ergebnisse dieses Fragebogens nicht zur Einteilung in SG und KG, herangezogen wurden, erfolgte in diesem Fall keine Berechnung eines Grenzwertes.

2.3 EKG-Analyse

2.3.1 Transabdominale fetale EKG-Aufzeichnung

Die Aufzeichnung der fetalen Elektrokardiografie erfolgte transabdominal (taEKG) mit dem AN24™ Fetal-Monitor (Monica Healthcare, Nottingham, UK). Hierbei handelt es sich um ein kleines, batteriebetriebenes Gerät, welches simultan die fetale und maternale Herzfrequenz sowie die uterine Kontraktilität aufzeichnet. Die Ableitung erfolgte über 5 Klebe-Elektroden (Ambu® Blue Sensor VLC-00-S), die auf die mütterliche Bauchdecke in einem standardisierten Schema angebracht werden (siehe Abbildung 3). Vor dem Anbringen der Elektroden wurde die Haut an den entsprechenden Stellen mit dem „Monica-Skin-Preparation Tape“ entfettet, um eine optimale Signalableitung zu erreichen.

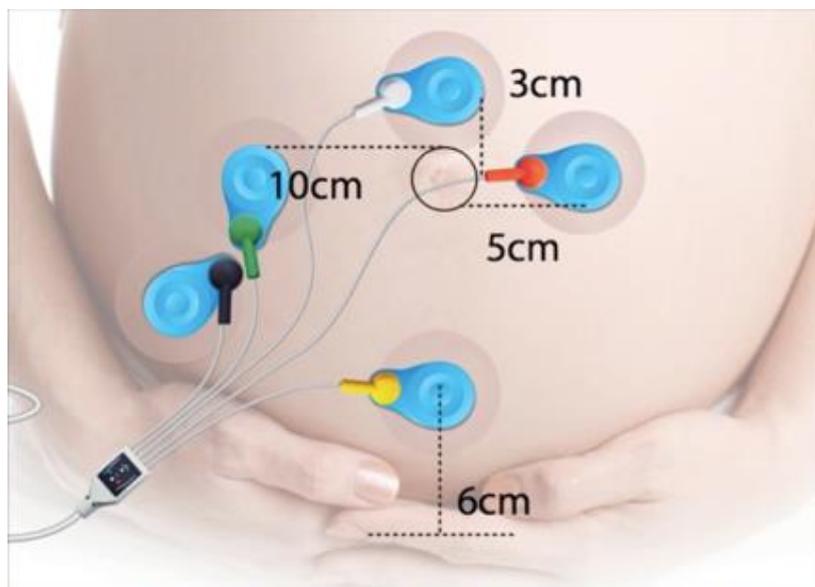


Abb.3: Elektrodenplatzierung für die Aufnahme mit dem AN24™ fetal Monitor MONICA Healthcare

Es erfolgte in der Stress- und der Kontrollgruppe jeweils eine einmalige Aufzeichnung bei einer Frequenz von 900Hz und einer Aufzeichnungsdauer von mindestens 40 Minuten. Anschließend wurde der Extraktionsalgorithmus SAVER (Li, Frasch et al. 2017) angewandt, um die fetalen und maternalen R-Zacken der taEKG-Aufzeichnung zu bestimmen. Nach der R-Zacken Definition wurden daraufhin die fetalen und maternalen RR-Intervalle berechnet.

Aus den RR-Intervallen wurden jeweils die durchschnittliche fetale, sowie maternale Herzfrequenz bestimmt. Außerdem wurde die durchschnittliche mütterliche Atemfrequenz aus den taEKG Aufzeichnungen abgeleitet und nach Sinnecker et al. berechnet (Sinnecker, Dommasch et al. 2014).

Die Qualität der taEKG Aufzeichnungen wurde mit dem „Signal Quality Index“ (SQI) abgeschätzt. Hierbei wurden einzelne Zeitfenster von jeweils einer Sekunde Länge geprüft. Abschnitte, in denen der SQI niedriger als 0,5 war, wurden als ungenügend betrachtet und aus der Analyse ausgeschlossen.

2.3.2 BPRSA

Die phasengleichgerichtete Signalmittelung (PRSA) konnte als effektive Methode zur Analyse von Periodizitäten und Quasi-Periodizitäten in nicht stationären Signalen mit einem hohen Anteil an Signalrauschen und Signalverlust, wie es für das fHF Signal typisch ist, gezeigt werden. (Bauer and Kantelhardt 2006) Sie hat sich zudem als Methode zur Beurteilung des fetalen autonomen Nervensystems bewährt. (Lobmaier, Huhn et al. 2012) Als Erweiterung der zugrundeliegenden PRSA Methode, haben Schumann et al. die bivariate PRSA Technik entwickelt. Die BPRSA Methode kann Periodizitäten in einem Signal (Ziel-Signal) identifizieren, welche durch den Einfluss eines anderen Signals (Trigger-Signal) bedingt sind (Schumann, Kantelhardt et al. 2008). Damit erlaubt das BPRSA das Verhältnis zweier simultan aufgezeichneten Signale zu identifizieren und zu quantifizieren (Bauer, Barthel et al. 2009). In dieser Arbeit wurden die maternale Herzfrequenz (mHF) als Trigger-Signal und die fetale Herzfrequenz (fHF) als Ziel-Signal definiert und untersucht. Die Vorgehensweise besteht hierbei aus den folgenden Schritten:

2.3.2.1. Definition der Ankerpunkte im maternalen EKG Signal

Der erste Schritt besteht aus der Definition der sogenannten Ankerpunkte. Wir betrachten ein Signal $x = (x_i)$, $i = 1, \dots, n$. Jeder Ankerpunkt-Kandidat x_i wird anhand von Filtereigenschaften geprüft und entweder verworfen oder als Ankerpunkt A_i definiert. Da in dieser Arbeit die fetale Reaktion auf den atemabhängigen Abfall der maternalen Herzfrequenz untersucht werden soll, wurden alle Punkte x_i als Ankerpunkte A_i definiert, welche auf einen Abfall der mHF folgten, wenn also gilt: $x_i < x_{i-1}$. Typischerweise qualifizieren sich ein Drittel bis die Hälfte der Ankerpunkt-Kandidaten als Ankerpunkte (siehe Abbildung 4).

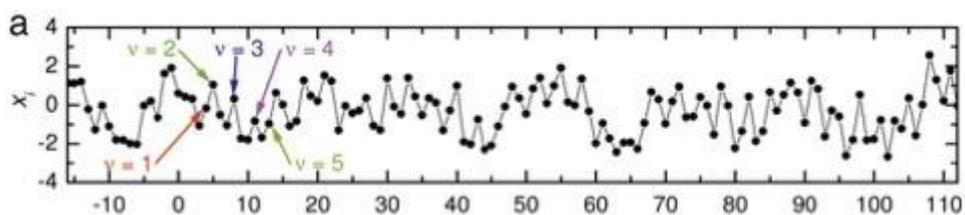


Abb. 4: Illustration der (B)PRSA Technik (a) Ankerpunkte werden im Signal (x_i) ausgewählt; Hier beispielhaft für HF-Anstiege gezeigt; Es sind die ersten 5 Ankerpunkte des Signals markiert; (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))

2.3.2.2 Definition der Ankerpunkte im fetalen EKG Signal

Um nun die fetale Reaktion auf den Abfall der mHF betrachten zu können, wird jedem A_i der entsprechende Ankerpunkt A'_i im fetalen EKG Signal zugeteilt. Da sowohl maternales, als auch fetales EKG mit einer Frequenz von 900Hz aufgezeichnet wurden, werden alle A'_i anhand des zeitlich synchronen Auftretens mit dem mütterlichen EKG Signal festgelegt (siehe Abbildung 5).

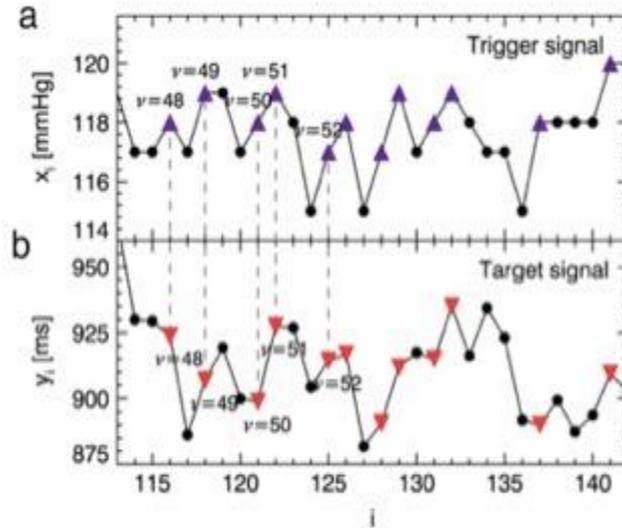


Abb. 5: (a) In Anlehnung an Abbildung 4 werden im Trigger-Signal Ankerpunkte ausgewählt (violette Dreiecke) und (b) auf das Ziel-Signal übertragen (rote Dreiecke); Hier am Beispiel von einem Blutdruck- und einem EKG-Signal gezeigt; (aus Referenz (Schumann, Kantelhardt et al. 2008))

2.3.2.3 Definition der Tachogramme

Der nächste Schritt besteht aus der Definition eines Zeitfensters der Länge $2L$ um jeden Ankerpunkt A'_i . Somit wird ein Signalabschnitt jeweils vor und nach dem Ankerpunkt der Länge L betrachtet. Hierbei ist darauf zu achten, dass L länger gewählt werden muss, als die zu erwartende Kohärenzzeit der Periodik des Signals. Außerdem muss L die Dauer der langsamsten Oszillation, die erfasst werden soll, überschreiten. In dieser Arbeit wurde $L=9000$ festgelegt, womit $2L$ bei einer Aufzeichnungsfrequenz von 900Hz einem Zeitfenster von 20 Sekunden entspricht.

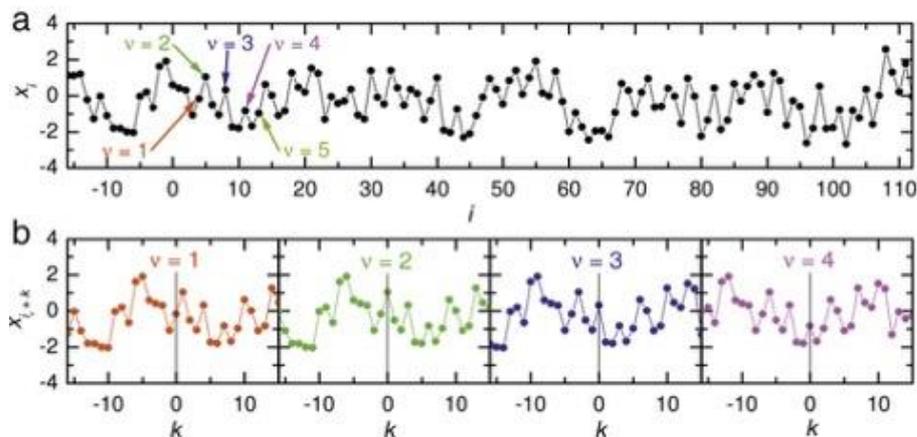


Abb. 6: Definition der Tachogramme: um jeden Ankerpunkt (a) wird ein Fenster der Länge $2L$ definiert (b) ; hier beispielsweise für die ersten vier Ankerpunkte des Signals (x_i) gezeigt; Ankerpunkte sind definiert als $x_i > x_{i-1}$ (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))

2.3.2.4 Phasengleichrichtung und Signalmittelung

Nun werden die einzelnen Tachogramme in Phase gebracht. Das bedeutet, dass sie so ausgerichtet werden, dass alle Ankerpunkte A'_i nun in einem Punkt Z zentral übereinanderliegen und die einzelnen Tachogrammsignale zu einer einzelnen BPRSA

Kurve gemittelt werden können. Durch die Signalmittlung entsteht das BPRSA Signal X. Ausschläge im BPRSA Signal können als Koppelung zwischen mHF und fHF betrachtet werden.

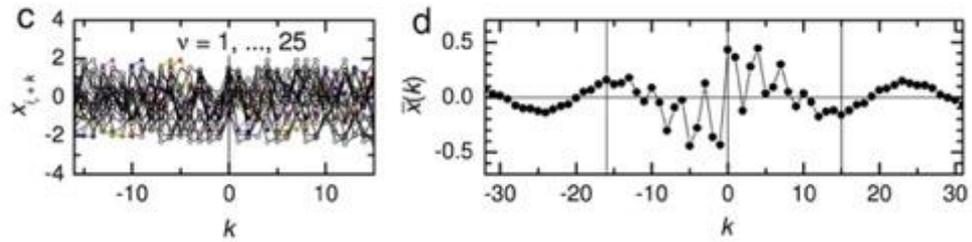


Abb. 7: (c) Phasengleichrichtung, indem alle Tachogramme übereinandergelegt werden; hier beispielhaft mit 25 Tachogrammen gezeigt. (d) BPRSA-Signal X durch Mittelung aller Tachogramme (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))

2.3.2.5 Quantifizierung der BPRSA-Kurve mittels Berechnung des FSI

Zuletzt wird das BPRSA Signal X in einem definierten Zeitrahmen vor und nach der Mitte des Signals X, also vor und nach dem Punkt Z der übereinandergelegten Ankerpunkte, quantifiziert um zu untersuchen, wie sich die fHF zur mHF-Änderung verhält. Hierzu wurden zwei Zeitfenster von einer Sekunde Dauer definiert, welche jeweils 1,5 Sekunden vor beziehungsweise nach Z beginnen und 2,5 Sekunden vor beziehungsweise nach Z enden. Die Randpunkte dieses Zeitfensters sollen +/-S1 und +/-S2 genannt werden. Damit ist der zu betrachtende Datensatz vor Z definiert als L-S2 bis L-S1 und der auf Z folgende als L+S1 bis L+S2. Unter Berücksichtigung der Aufzeichnungsfrequenz von 900 Hz ergibt sich dadurch für +/- S1 = +/-1350 und +/- S2 = +/-2250, was wiederum den Werten +/-1,5 und +/-2,5 Sekunden vor und nach Z entspricht.

Die Untersuchung der Verknüpfung von mHF und fHF ergab einen neuen Parameter, der fetaler Stress Index (FSI) genannt werden soll. Dieser berechnet sich aus der Differenz der mittleren fHF-Werte innerhalb der oben definierten Zeitfenster wie folgt:

$$FSI = \frac{1}{S2 - S1} \sum_{i=L+S1}^{L+S2} X(i) - \frac{1}{S2 - S1} \sum_{i=L-S2}^{L-S1} X(i)$$

Da Z mit unserer zuvor festgelegten Ankerpunkt-Definition übereinstimmt, welche alle Punkte als Ankerpunkte bestimmte, die auf einen Abfall der mHF folgen, misst der FSI somit die fetale Antwort auf einen Abfall der mHF

2.4 Bestimmung des Kortisol-Spiegels im mütterlichen Haar

Die Probenentnahme der Haare erfolgte am Tag der Entbindung. Es wurde analog zur Empfehlung der Society of Hair Testing (Sachs 1997) eine Haarsträhne von ca. drei bis fünf Millimeter Durchmesser an der posterioren Vertex-Region gesammelt, indem die Haare so nah wie möglich an der Kopfhaut mit einer feinen medizinischen Schere abgeschnitten wurden. Die Haarsträhne wurde in Aluminiumfolie verpackt und bis zu drei Monate lang dunkel und trocken gelagert.

Anschließend wurden die Proben gesammelt in die Abteilung der klinischen Biochemie (endokrinologische Abteilung) der Fakultät für Pharmakologie und Biochemie an der Universität von Buenos Aires in Argentinien zur weiteren Analyse transportiert. Dort fand die Kortisol-Messung anhand von Autoanalyse-Geräten statt.

Es wurden die wurzelnahen drei Zentimeter der Haarsträhne verwendet, was, wenn von einem durchschnittlichen Längenwachstum von einem Zentimeter pro Monat ausgegangen wird, ungefähr dem Wachstum der vorangehenden drei Monate vor der Probengewinnung entspricht (Stalder and Kirschbaum 2012). Anschließend wurden jeweils 50mg der drei Zentimeter langen Haare mit einer analytischen Waage abgewogen. Diese präparierten Haarproben wurden wiederum in Aluminiumfolie bei Raumtemperatur gelagert, bis sie weiterverarbeitet werden konnten.

Die abgewogenen Haare wurden mit einer feinen Schere in kleine Stücke zerteilt und mit Schmirgelplättchen und 4ml Methanol in ein gläsernes Testgefäß gegeben. Das Röhrchen wurde mit einer Verschlusskappe verschlossen und in einem Schüttel-Bad zunächst für drei Stunden bei Raumtemperatur und anschließend zur Steroidextraktion über Nacht bei 50°C inkubiert.

Nach der Inkubation wurden die Röhrchen eine Minute lang in einem Vortex geschüttelt und anschließend 0,6ml des Überstandes in ein Khan Glas-Röhrchen gefüllt. Dieser Überstand wurde bei Raumtemperatur offen gelagert, bis alle Flüssigkeit verdunstet war (24-48 Stunden).

Der trockene Rückstand wurde mit 300µl MD1 Multidiluent for Immulite der Firma Siemens aufgelöst und die entstandene Lösung erneut für eine Minute zentrifugiert.

Das extrahierte Kortisol wurde daraufhin im Immulite 2000[®], einem automatisiertem CLIS Analysator, gemessen.

Die Methode wurde in diesem Labor bereits für Speichel-Kortisol angewandt und ist durch die Standardmethode der Massenspektrometrie validiert (Repetto, Gonzalez et al. 2017). Das Patent hält die Universität von Buenos Aires (Repetto, Gonzalez et al. 2017).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25.0 für (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Es wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test die Daten auf Normalverteilung geprüft. Für nicht normalverteilte quantitative Daten werden Median und Interquartils-Bereiche angegeben. Für Daten, die der Gauß'schen Normalverteilung folgen, wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Kategorische Daten werden mit den absoluten und relativen Häufigkeiten genannt.

Um Gruppen untereinander zu vergleichen, wurden für quantitative Merkmale der Mann-Whitney-U-Test, sowie der t-Test für unabhängige Daten angewandt. Vergleichende Berechnungen nominalskaliertter Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) durchgeführt.

Um die prognostische Stärke quantitativer Variablen für die Vorhersagen von PS zu bestimmen, wurden Receiver Operator Characteristics (ROC)-Kurven berechnet. Die Beurteilung der ROC-Kurven hinsichtlich deren prognostischer Bedeutung erfolgte anhand der „Area under the Curve“ (AUC, Fläche unter der Kurve). Um den Zusammenhang zwischen fHF und mHF zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Der Effekt möglicher Einflussfaktoren auf abhängige Variablen wurde mithilfe einer multiplen Regressionsanalyse quantifiziert.

Die Berechnungen der fetalen Herzfrequenz-Analyse erfolgten in MatlabR2016a ®. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig ausgeführt und für alle Auswertungen wird ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

2.6 Zulassung der Studie durch die Ethikkommission

Das Studienprotokoll ist konform zu den Vorgaben des Komitees für ethische Prinzipien für klinische Forschung der Technischen Universität München und hat die Zustimmung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität erhalten (Registrationsnummer 151/16S). Es wurde das schriftliche Einverständnis aller Studienteilnehmer vor Einschluss in die Studie gewonnen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung und Evaluation der Fragebögen

Die Fragebögen wurden im Rahmen der Studie an alle der deutschen Sprache mächtigen, schwangeren Frauen, welche sich zur Geburtsanmeldung im Perinatalzentrum des Klinikums rechts der Isar München vorstellten, zum Ausfüllen auf freiwilliger Basis ausgegeben.

Von Juni 2016 bis Mai 2018 wurden ca. 1500 Fragebögen ausgegeben. 538 Schwangere, also ca. 35%, gaben einen korrekt ausgefüllten Fragebogen zurück.

Hiervon erreichten 89 Frauen einen PSS-10 Score ≥ 19 und wurden damit in die Kategorie „Stress“ eingeteilt. Die restlichen 449 Schwangeren zeigten einen Score < 19 und fielen damit in die Gruppe „kein Stress“. Somit belief sich die Stressprävalenz in unserem Studienkollektiv mit dem für den Fragebogen festgelegten Grenzwert auf 16,5%.

Von den 89 Patientinnen mit einem PSS-10 Score ≥ 19 trafen 6 ein Ausschlusskriterium, sodass 83 geeignete Schwangere für den Einschluss in die SG zur Verfügung standen. Hiervon konnten 55 Frauen für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden.

Aus dem Pool der zum Studieneinschluss geeigneten KG Schwangeren wurden nun 55 Frauen nach Gestationsalter bei Studieneinschluss, Alter der Mutter und Parität gepaart und eingeschlossen. Abbildung 8 zeigt den Ablauf der Rekrutierung und des Einschlusses in die Studie.

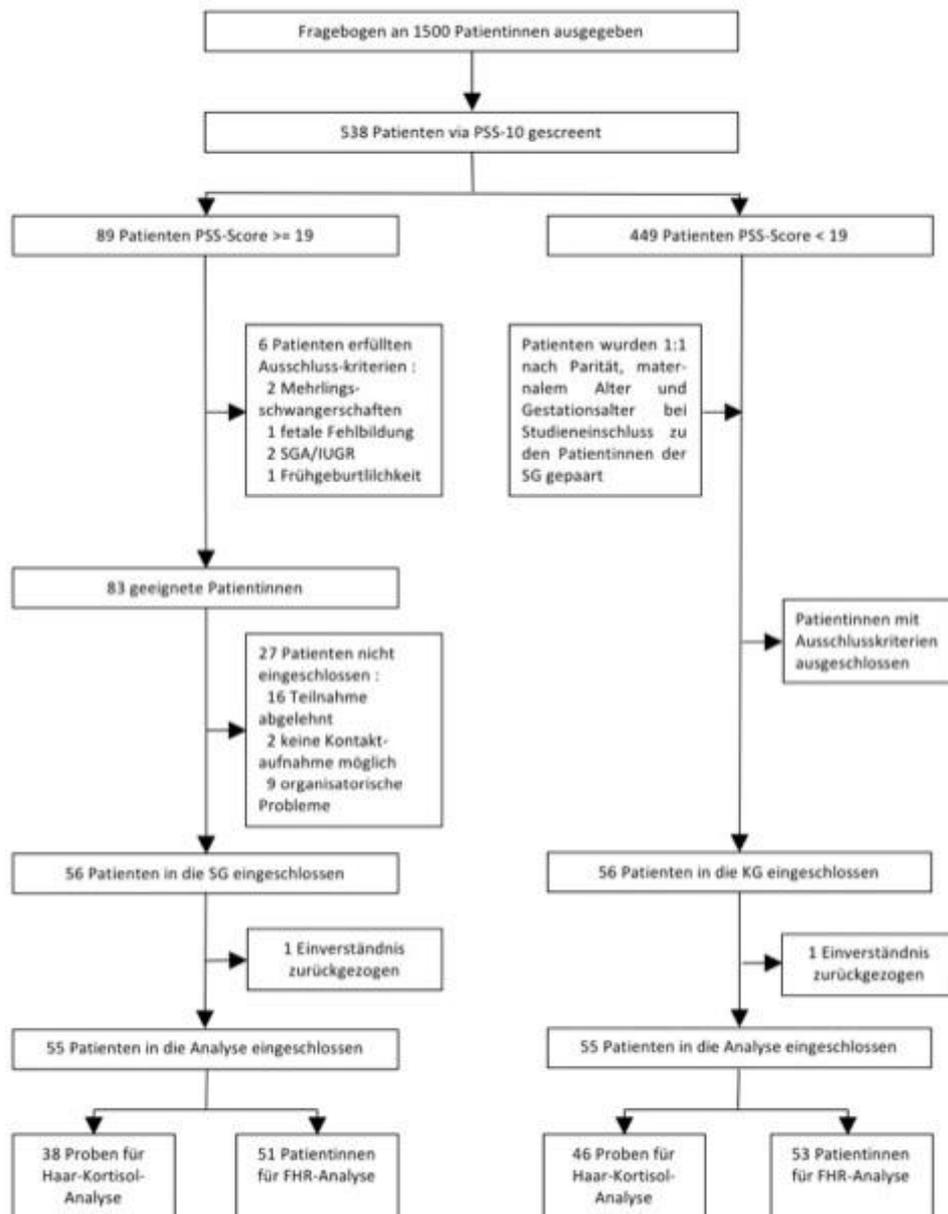


Abb. 8: Flowchart Screening, Patientenrekutierung und Studieneinschluss am Klinikum rechts der Isar von Juni 2016 bis Mai 2018

Der Median des PSS-10 Fragebogens betrug 22,0 Punkte (Interquartilsrange 21,0-24,0) in der SG und 9,0 Punkte (Interquartilsrange 6,0-12,0) in der KG ($p < 0,001$). Auch der PDQ-Fragebogen ergab für die SG mit einem Median von 15,0 Punkten (Interquartilsrange 9,0 – 21,0) höhere Werte als für die KG, in der der Median bei 7,0 Punkten lag (Interquartilsrange 5,0-11,0) ($p < 0,001$).

Die Ergebnisse des PDQ-Fragebogens unterstützen damit die des PSS-10 Fragebogens und dessen Differenzierung der Studienteilnehmerinnen in SG und KG. Dies zeigt sich auch in der signifikanten positiven Korrelation der Scores beider Fragebögen in der Analyse nach Spearman-Rho, welche einen Korrelationskoeffizienten von +0,552 ($p < 0,001$) ergab. Abbildung 9 zeigt die entsprechende Korrelationsgerade.

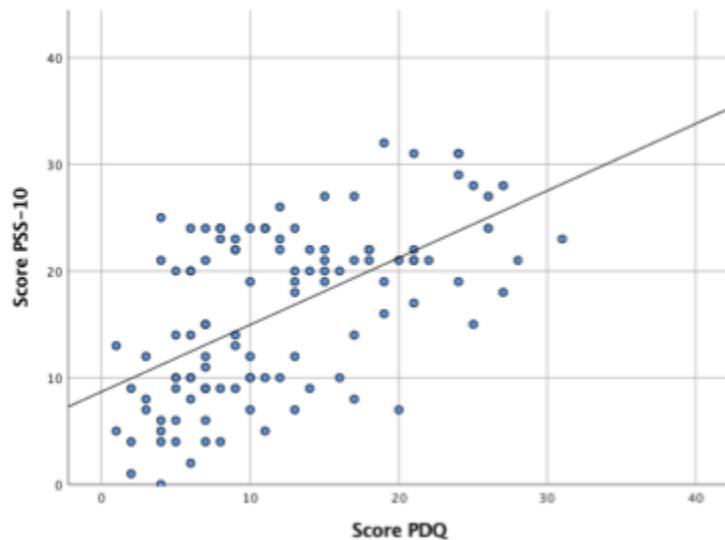


Abb. 9: Korrelation von PSS-10-Score und PDQ-Score

3.2 Soziodemographische Parameter

Die soziodemographischen Parameter, welche erhoben wurden und deren Ausprägung in den beiden Studiengruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Durch die 1:1 Paarung der Schwangeren der KG zu denen der SG, lag das Gestationsalter bei Studieneinschluss in beiden Gruppen durchschnittlich bei 36 Schwangerschaftswochen. Das Gestationsalter bei Screening hatte im Schnitt in beiden Gruppen 34 Schwangerschaftswochen betragen (32,7-35,1 SG vs. 33,4-35,0 KG).

Das mütterliche Alter bei Studieneinschluss lag in der SG bei 33,8 (5,4) und in der KG bei 35,2 (3,5) Jahren. In beiden Studiengruppen betrug der Anteil an Schwangeren kaukasischer Abstammung über 90% (51 von 55 (92,7%) in der SG versus 50 von 55 (90,9%) in der KG).

Die Patientinnen der SG hatten sowohl vor der Schwangerschaft (24,2 versus 21,5, $p=0,001$) als auch bei Studieneinschluss (29,8 versus 26,1, $p=0,001$) einen signifikant höheren BMI als die Patientinnen der KG.

45 (81,8%) der 55 Patientinnen der KG hatten einen Universitätsabschluss, jedoch nur 29 (52,7%) der Patientinnen der SG ($p=0,001$). Auch ein monatliches Netto-Haushaltseinkommen von über 5000€ war in der KG mit 35 Fällen (63,6%) häufiger als in der SG, in der nur 19 Frauen (34,5%) ein überdurchschnittliches Haushaltseinkommen angaben ($p=0,002$).

Der Anteil der Raucherinnen in der SG war mit 12,7% (7 SG Patientinnen) höher, als der in der KG, in der sich lediglich eine (1,8%) Raucherin fand ($p=0,028$).

Der Anteil der geplanten Schwangerschaften war in der SG mit 65,5% niedriger als in der KG, in der 91% der Patientinnen angaben, geplant schwanger geworden zu sein ($p=0,001$).

Mehr Frauen, die unter pränatalem Stress litten, waren an einem Gestationsdiabetes (9 (16,4%) in der SG versus 1 (1,8%) in der KG, $p=0,008$) oder einer autoimmunen Erkrankung (10 (18,2%) in der SG versus 2 (3,6%) in der KG, $p=0,014$) erkrankt. Außerdem war der Anteil an verheirateten Frauen in der SG niedriger (70,9% versus 74,5%).

Bei mehr Frauen der SG handelte es sich um Multipara (54,5% versus 40,0%), wobei die Schwangerschaften seltener durch IVF oder ICSI entstanden waren (3,6% versus 10,9%) und mehr Schwangere unter pränatalem Stress gingen zum Screening-Zeitpunkt noch einer beruflichen Beschäftigung nach (7,2% versus 3,6%).

Parameter	Kontrollgruppe (KG)	Pränataler Stress (SG)	p
	n=55	n=55	
Gestationsalter bei Screening (Wochen)	34,0 (33,4-35,0)	34,0 (32,7-35,1)	0,626
Gestationsalter bei Studieneinschluss (Wochen)	36,7 (35,0-37,4)	36,4 (35,4-37,4)	0,844
Maternales Alter (Jahre)	35,2 (3,5)	33,8 (5,4)	0,108
BMI vor Schwangerschaft (kg/m ²)	21,5 (20,2-23,5)	24,2 (20,9-30,8)	0,001*
BMI bei Studieneinschluss (kg/m ²)	26,1 (24,5-28,7)	29,8 (26,0-36,7)	<0,001*
europäisch / kaukasisch	50 (90,9)	51 (92,7)	0,728
verheiratet	41 (74,5)	39 (70,9)	0,669
Universitätsabschluss	45 (81,8)	29 (52,7)	0,001*
Haushaltseinkommen > 5000€/Monat	35 (63,6)	19 (34,5)	0,002*
Rauchen	1 (1,8)	7 (12,7)	0,028*
Multiparität	22 (40,0)	30 (54,5)	0,127
Geplante Schwangerschaft	50 (91,0)	36 (65,5)	0,001*
IVF / ICSI	6 (10,9)	2 (3,6)	0,142
GDM	1 (1,8)	9 (16,4)	0,008*
autoimmune Erkrankung	2 (3,6)	10 (18,2)	0,014*
Arbeitsstatus bei Screening	2 (3,6)	4 (7,2)	0,388
Score PSS-10	9,0 (6,0-12,0)	22,0 (21,0-24,0)	<0,001*
Score PDQ	7,0 (5,0-11,0)	15,0 (9,0-21,0)	<0,001*
Kortisol im maternalen Haar ^a (pg/mg)	53.0 (34.4–105.9)	86.6 (48.0–169.2)	0.029*

Daten als Median (25% und 75% Quartile) oder Mittelwert (SD) oder n (%) angegeben.
PSS-10: Perceived Stress Scale-10; **PDQ:** Prenatal Distress Questionnaire;
BMI: Body-mass index; **GDM:** Gestationsdiabetes;
* $p < 0,05$, KG: Kontrollgruppe (PSS<19) SG: Stress Gruppe (PSS≥19)
^a Daten von 14 KG- und 17 SG-Patientinnen fehlend

Tab. 2: Vergleich der soziodemographischen Parameter zwischen beiden Studiengruppen

3.3 Geburtsooutcome

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des perinatalen Outcomes und der arteriellen Nabelschnur-Blutgasanalyse.

In der SG wurden im Vergleich zur KG mehr als doppelt so viele Patientinnen via Kaiserschnitt entbunden [23 (41,8%) versus 10 (18,2%) p=0,007]. Dabei lag der Anteil der primären gegenüber den sekundären Sectiones in der SG bei 60,9%, während nur 30% der Kaiserschnittentbindungen in der KG primäre, also geplante Sectiones waren. Betrachtet man alle Entbindungen in der jeweiligen Studiengruppe, also Sectiones und vaginale Entbindungen, wurden fast fünfmal so viele Schwangere in der SG via primärer Sectio entbunden als in der KG [14 (25,4%) versus 3 (5,4%) p<0,001]. Abbildung 10 zeigt die gegebenen Indikationen für die Entbindung via Kaiserschnitt (primär und sekundär) in den beiden Studiengruppen im Vergleich.

Das Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt lag in der KG bei 40,0 SSW (39,0-40,7) und in der SG bei 39,4 SSW (38,6-40,6). Ein signifikanter Unterschied war hier nicht zu erkennen. Auch die Parameter Geburtsgewicht [3552g (470) SG versus 3560g (412) KG], Perzentile [57,6 (25,7) SG versus 52,1 (25,0) KG], Länge [53,0 cm (52,0-55,0) SG versus 53,0 cm (51,0-55,0) KG], und Kopfumfang [35,0 cm (34,0-36,0) SG versus 35,0 cm (34,0-36,0) KG] unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Mehr Kinder in der KG zeigten einen Apgar-5-Minuten Wert von <7, wohingegen in der SG drei Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation versus zwei in der KG erfolgten. Auch hier wurde jedoch keine statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet.

Die Parameter der arteriellen Nabelschnur-Blutgasanalyse (pH, Base Excess, pO₂, pCO₂, Laktat und Glucose) zeigten bis auf den pO₂ Wert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der mittlere pO₂-Wert lag in der SG bei 17,9 mmHg (13,0-23,0) und war damit niedriger, als derjenige in der KG mit 21,1 mmHg (17,0-26,2) (p=0,035).

Parameter	Kontrollgruppe (KG)	Pränataler Stress (SG)	p
	n=55	n=55	
Perinatales Outcome¹			
Gestationsalter bei Entbindung (Wochen)	40.0 (39.0-40.7)	39.4 (38.6-40.6)	0.058
Sectio caesarea	10 (18.2)	23 (41.8)	0.007*
Primäre (geplante) Sectio	3 (5.4)	14 (25.4)	<0.001*
Sekundäre Sectio	7 (12.8)	9 (16.4)	0.470
Kindliches Geschlecht weiblich	24 (43.6)	20 (36.45)	0.436
Geburtsgewicht (g)	3560 (412)	3552 (470)	0.922
Geburtsperzentile	52.1 (25.0)	57.6 (25.7)	0.270
Länge (cm)	53.0 (51.0-55.0)	53.0 (52.0-55.0)	0.591
Kopfumfang (cm)	35.0 (34.0-36.0)	35.0 (34.0-36.0)	0.437

Apgar min 5	10.0 (9.0-10.0)	10.0 (9.0-10.0)	0.173
Apgar min 10	10.0 (10.0-10.0)	10.0 (10.0-10.0)	0.280
5-min Apgar <7	4 (7.2)	2 (3.6)	0.388
Aufnahme NEO-Intensiv	2 (3.6)	3 (5.4)	0.647
Arterielle Nabelschnurblut-Analyse¹			
pH	7.25(0.09)	7.28 (0.08)	0.137
Arteriell es Nabelschnurblut pH <=7.15	5 (9.1)	3 (5.4)	0.430
Base Excess, mmol/l	-5.4 (3.4)	-4.9 (3.0)	0.431
pO2, mmHg	21.1 (17.0-26.2)	17.9 (13.0-23.0)	0.035*
pCO2, mmHg	51.2 (11.1)	50.7 (9.4)	0.826
Laktat mmol/l	4.1 (1.4)	4.0 (1.6)	0.861
Glucose, mg/dl	81.7 (20.8)	75.5 (19.0)	0.187
Daten als Median (25% und 75% Quartile) oder Mittelwert (SD) oder n (%) angegeben.			
NEO-Intensiv: neonatale Intensivstation;			
* p < 0,05, KG: Kontrollgruppe (PSS<19) SG: Stress Gruppe (PSS≥19)			
¹ fehlende Daten von 14 KG und 17 SG;			

Tab. 3: Perinatales Outcome

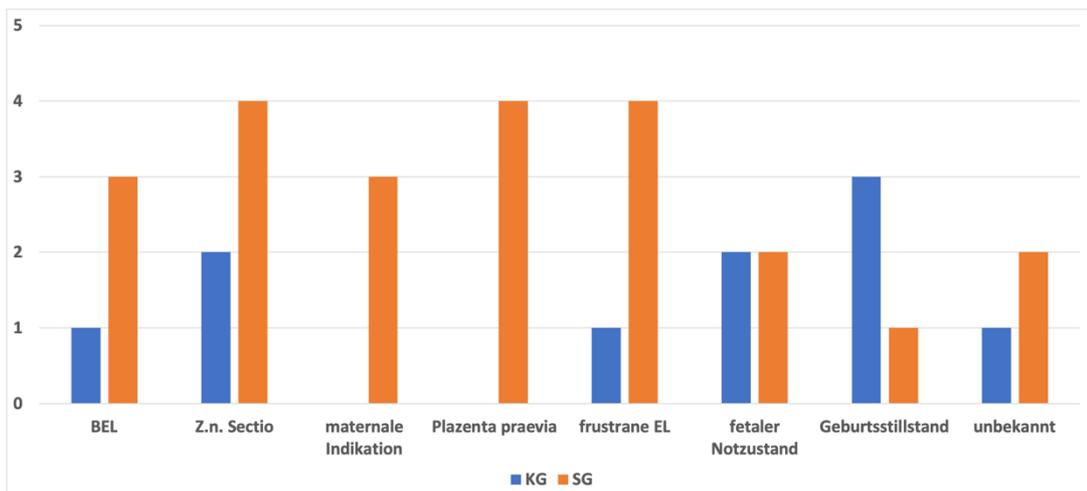


Abb. 10: Indikationen zur Entbindung via Sectio (beinhaltet primäre und sekundäre Sectiones) im Vergleich zwischen beiden Studiengruppen;
y-Achse: Anzahl der Fallzahl je Gruppe, x-Achse: Indikation für die Entbindung via Sectio;
 SG= Stressgruppe, KG= Kontrollgruppe; BEL= Beckenendlage; EL= Einleitung;

3.4 Kortisolanalyse aus mütterlichem Haar

Es wurden Haarproben von 41 SG Patientinnen und 38 KG Patientinnen gesammelt und analysiert. Von den restlichen Müttern konnten entweder keine Proben gesammelt werden, da diese letztendlich an einer anderen Klinik entbunden hatten oder aus logistischen oder organisatorischen Gründen keine Probensammlung möglich war.

Die Kortisol-Konzentration, welche im mütterlichen Haar gemessen wurde, war in der SG mit 86,6pg/mg (IQR 48.0–169.2) um 63% ($p=0,029$) höher als in der KG wo der Median bei 53,00pg/mg (IQR 34.4–105.9) lag (siehe Abb. 11). Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen unterstützt die Ergebnisse des PSS-10 Fragebogens, nach welchem die Patientinnen in SG und KG eingeteilt wurden.

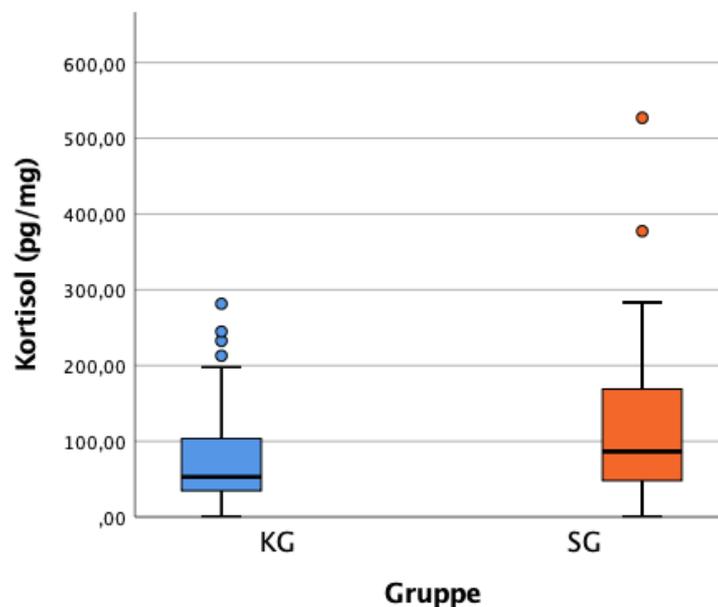


Abb. 11: Boxplots zum Vergleich der Kortisol-Konzentration im mütterlichen Haar zwischen SG und KG;

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman des PSS-10-Scores und der Kortisolwerte lag bei 0,182, sodass hier keine starke Korrelation zwischen den beiden Parametern beobachtet werden konnte ($p=0,098$). Noch schwächer fiel die Korrelation zwischen Kortisol und dem PDQ-Score aus. Hier betrug der Korrelationskoeffizient nur 0,035 ($p= 0,753$) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 12).

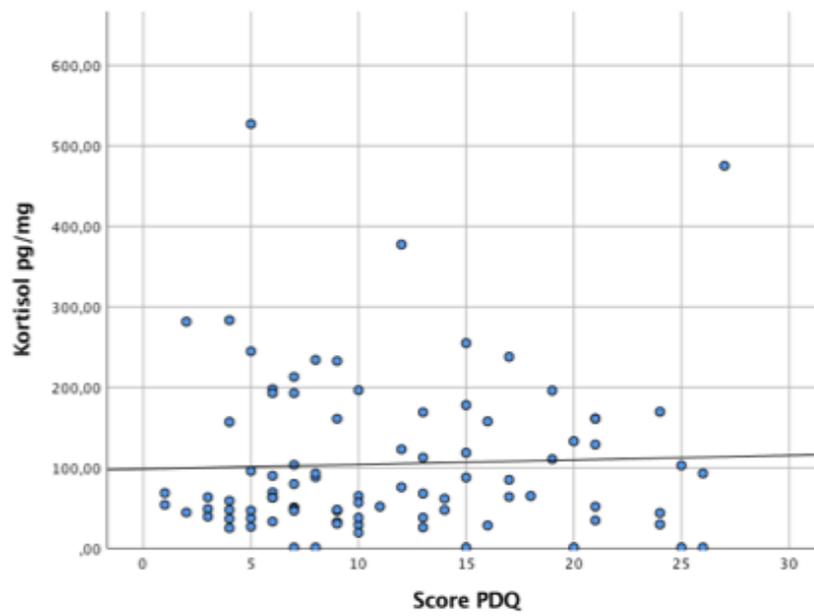
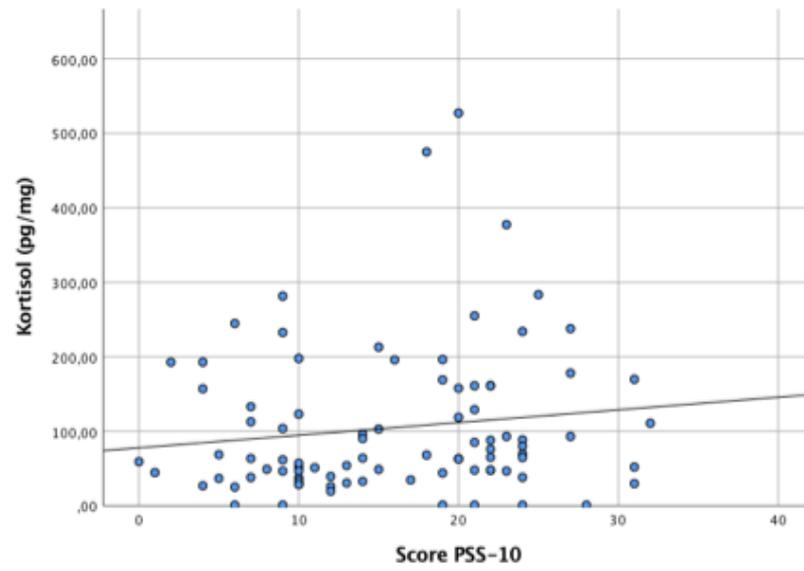


Abb. 12: Korrelation zwischen Kortisol (pg/ml) und dem PSS-10 bzw. dem PDQ-Score

3.5 FSI – fetaler Stress Index (BPRSA)

Es wurden die Daten von 104 aller 110 Studienpatientinnen für die Analyse verwendet, da in sechs Fällen die Qualität des aufgezeichneten EKG Signals nicht ausreichend war. Von den sechs ausgeschlossenen Fällen waren zwei Patientinnen Teil der KG und vier Patientinnen gehörten der SG an.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Analyse der aus den EKG-Rohdaten gewonnenen Parametern in beiden Gruppen.

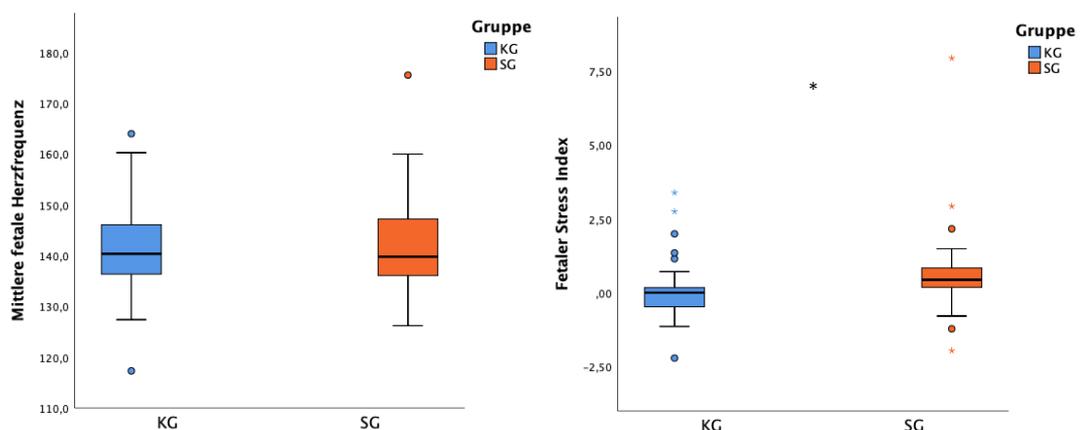
Parameter	Kontrollgruppe (KG)	Pränataler Stress (SG)	p
	n=55	n=55	
Mütterliche Herzfrequenz (bpm)	87,0 (10,6)	88,7 (9,3)	0,382
Mütterliche Atemfrequenz	27,9 (3,6)	28,4 (3,6)	0,437
Fetale Herzfrequenz (bpm)	140 (136-146)	140 (136-147)	0,995
FSI (ms)	0,00 (-0,49-0,18)	0,43 (0,18-0,85)	<0,001*

Daten als Median (25% und 75% Quartile) oder Mittelwert (SD) oder n (%) angegeben.
 * p < 0,05, KG: Kontrollgruppe (PSS<19) SG: Stress Gruppe (PSS≥19)

Tab. 4: aus den EKG-Daten gewonnene Parameter von SG und KG

Die mittlere mHF, mAF und fHF zeigten in beiden Studiengruppen ähnliche Ergebnisse.

Der fetale Stress Index (FSI) war in der SG mit einem Median von 0,43 jedoch signifikant höher als in der KG, wo der mittlere FSI 0,00 betrug (p< 0,001), was in Abbildung 13 mit Hilfe von Boxplots verdeutlicht wird.



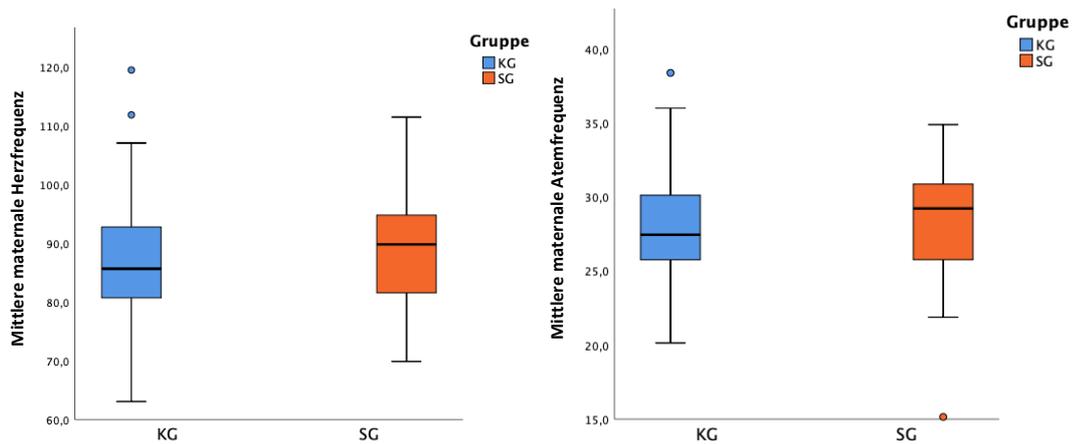


Abb. 13: Boxplots zum Vergleich der Parameter maternale HF, maternale AF, fetale HF und fetaler Stress Index (FSI); * = $p < 0,001$

Da sich der FSI aus der Differenz der Durchschnittlichen fHF (fRR-Intervalle) vor und nach dem Target-Ereignis (Abfall der mHF) berechnet, folgt hieraus, dass im fEKG der Feten der KG keine starke Änderung der fHF bezogen auf die Werte vor und nach dem Target-Ereignis zu erkennen war, wohingegen sich bei den Feten der SG ein Abfall der fHF zeigte.

Abbildung 14 zeigt die entsprechenden (B)PRSA-Kurven, die aus der mütterlichen und fetalen EKG-Aufzeichnung berechnet wurden.

Dabei zeigt die obere Kurve das PRSA-Signal (x) der mRR-Intervalle. Die gewählte Ankerpunktdefinition, welche alle auf einen mHF-Abfall folgenden Punkte als Ankerpunkte bestimmte, spiegelt die zentrale Oszillation des Signals (x) wider.

Die untere Kurve entspricht der BPRSA-Kurve, welche die fRR-Intervalle als Zielsignal in Abhängigkeit von der mHF-PRSA-Kurve als Trigger-Signal verwendet. Auch in der graphischen Abbildung ist ersichtlich, dass die Feten der SG mit einem Abfall der fHF auf das betrachtete Ereignis im Trigger-Signal (Abfall der mHF) reagieren, wohingegen die Feten der KG keine signifikante Veränderung der fHF als Reaktion auf die Absenkung der mHF aufwiesen.

Zusätzlich sind in der unteren Grafik die Zeitfenster gelb markiert, welche für die Berechnung des FSI verwendet wurden.

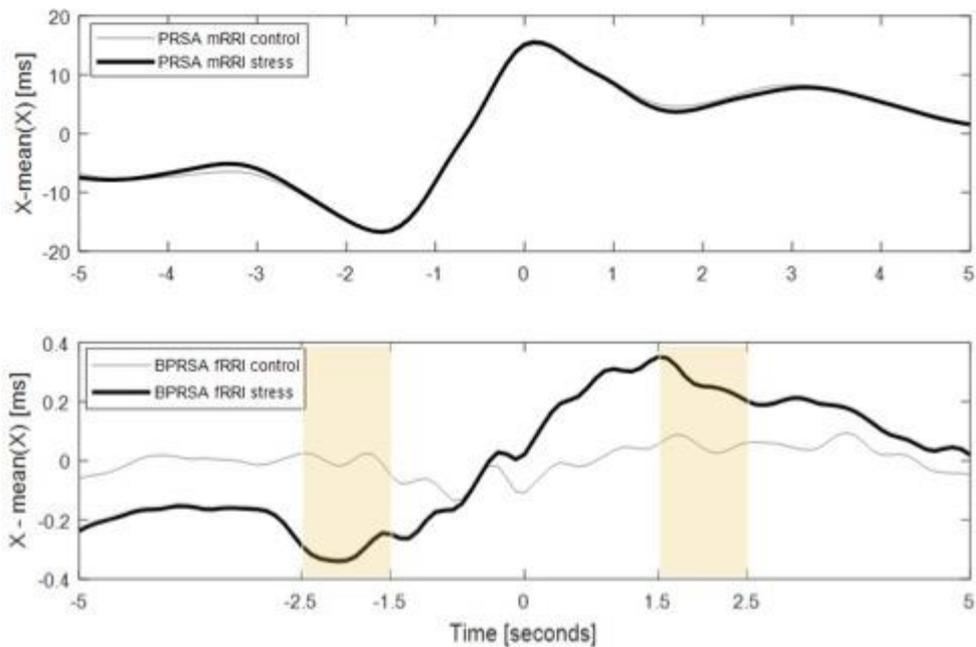


Abb. 14: (oben) PRSA Kurve der mRR-Abstände; (unten) BPRSA-Kurve der fRR-Abstände in Abhängigkeit der mRR-Kurve als Trigger-Signal, die Zeitintervalle, die zur Berechnung des FSI verwendet wurden, sind gelb markiert;

Zu betonen ist hier, dass dieser Unterschied zwischen den Studiengruppen auch noch statistisch signifikant bleibt, nachdem für relevante soziodemographische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (geplante Schwangerschaft, Rauchen während der Schwangerschaft, GDM, Autoimmunerkrankung, BMI, Universitätsabschluss, monatliches Einkommen >5000€) mithilfe einer multiplen Regression kontrolliert wurde ($p=0,012$).

3.6 Statistischer Vergleich zwischen potentiellen Biomarkern zur Detektion von pränatalem Stress (PS)

Es wurden verschiedene potentielle Biomarker auf ihre Güte zur Prädiktion von PS während des dritten Trimenon getestet und miteinander verglichen. Hierzu gehörten neben dem aus dem mütterlichen Haar gewonnenen Kortisolspiegel die verschiedenen, bereits oben vorgestellten Parameter der fetalen und maternalen EKG Analyse, sowie der daraus entwickelte FSI.

Um die prognostische Wertigkeit der Marker zu quantifizieren, wurden Receiver operating characteristic (ROC) – Analysen erstellt. Hierfür wurde die Area under the Curve (AUC), also die Fläche unter der ROC-Kurve, als Maß der Vorhersagekraft der jeweilig betrachteten quantitativen Messgröße mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall berechnet. Abbildung 15 zeigt die entsprechenden ROC-Kurven im Vergleich, Tabelle 5 die dazugehörigen statistischen Kennzahlen.

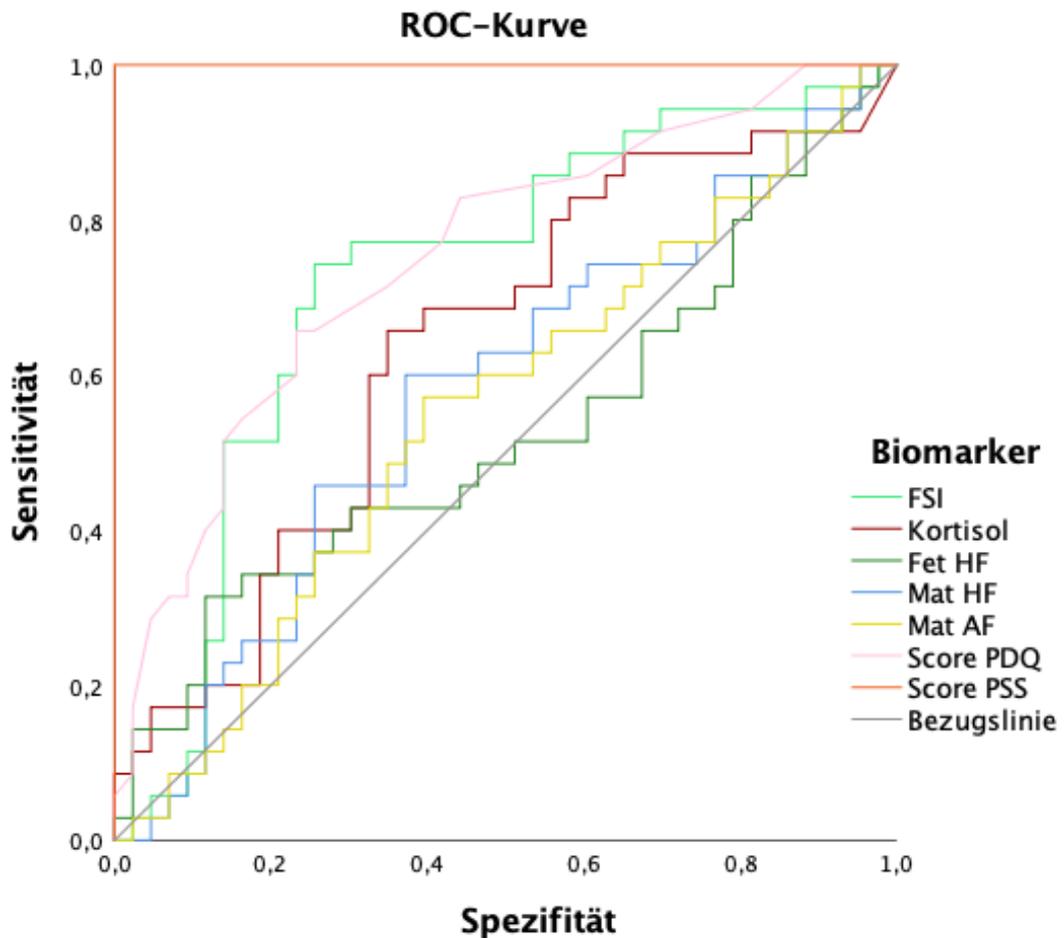


Abb. 15: ROC-Kurven der potentiellen Biomarker zur Prädiktion von PS (SG vs. KG)

ROC-Analysen				
Parameter	AUC	95% Konfidenzintervall		p
		Untergrenze	Obergrenze	
PDQ	0,776	0,689	0,862	0,000*
Kortisol	0,639	0,519	0,759	0,029*
maternale HF	0,571	0,462	0,679	0,203
maternale AF	0,561	0,453	0,670	0,270
fetale HF	0,500	0,386	0,613	0,995
FSI	0,748	0,649	0,846	0,000*

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tab. 5: ROC Analyse: AUC: Area under the Curve, 95%-Konfidenzintervall und Signifikanzniveau der Biomarker

Während die singulären EKG-Parameter nur schwache prognostische Güte bezüglich PS bewiesen, zeigte die ROC-Analyse des FSI ein deutlich besseres Ergebnis hinsichtlich dessen Vorhersagekraft von PS. Die AUC der ROC-Kurve für den FSI ergab 0,748 ($p < 0,001$).

Auch der PDQ-Score bestätigte sich, wie von einem validierten Fragebogen zu erwarten, mit einer AUC von 0,776 ($p < 0,001$) als solides prädiktives Werkzeug. Die AUC der ROC-Kurve für Kortisol als Marker betrug 0,639 ($p = 0,029$), womit sich der FSI bezüglich seiner prädiktiven Aussagekraft von PS dem Kortisol überlegen zeigte.

Des Weiteren konnte zwischen den beiden Fragebögen und dem FSI jeweils eine signifikant positive Korrelation gefunden werden. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho betrug $r = +0,343$ ($p < 0,001$) für den FSI und den PSS-10-Score und $r = +0,318$ ($p = 0,001$) für die Korrelation zwischen FSI und PDQ-Score. Eine signifikante Korrelation der Fragebögen oder des FSI mit dem mütterlichen Kortisol konnte hingegen nicht gefunden werden. Tabelle 6 zeigt die statistischen Maßzahlen.

		Score PDQ	Kortisol	FSI
Score PSS	Korrelationskoeffizient	0,552*	0,182	0,343*
	Signifikanz	0,000	0,098	0,000
	n	110	84	104
Score PDQ	Korrelationskoeffizient		0,035	0,318*
	Signifikanz		0,753	0,001
	n		84	104
Kortisol	Korrelationskoeffizient			0,084
	Signifikanz			0,461
	n			80

Tab. 6: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho von PSS-10 und PDQ-Fragebogen-Scores mit Kortisol-Leveln und FSI

In Abbildung 16 sind die entsprechenden Korrelationsgeraden des PSS-10 und des PDQ mit dem FSI dargestellt.

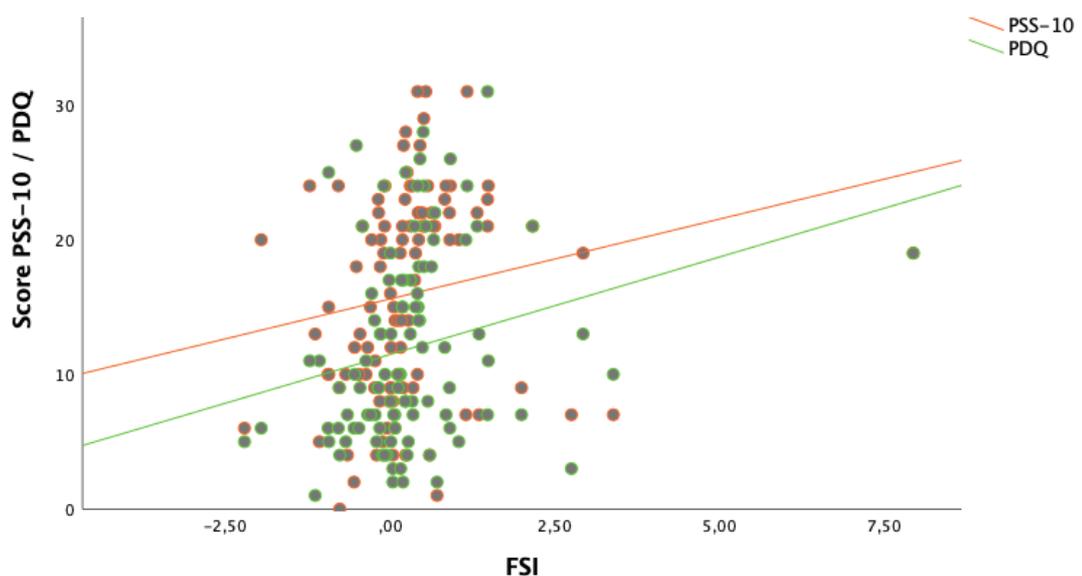


Abb. 16: Korrelation von PSS-10 / PDQ mit FSI

4 Diskussion

Es konnte durch die Untersuchungen dieser Arbeit ein Effekt von pränatalem Stresseinfluss im dritten Trimester auf das ungeborene Kind gefunden werden. Dieser Effekt zeigt sich zum einen in der BPRSA-Analyse an den abweichenden fetalen Herzfrequenzparametern der Feten der SG und zum anderen in der niedrigeren fetalen pO₂ Konzentration der Selbigen bei Geburt.

Der im Rahmen der Studie entwickelte fetale Stress Index (FSI) bietet damit einen neuartigen Einblick in die Wechselwirkungen zwischen zwei in enger Beziehung zueinanderstehenden biologischen Systemen – Mutter und Fetus.

Mit der BPRSA Methode konnten Kopplungseffekte von fetaler und maternaler Herzfrequenz quantifiziert und daraus der FSI als prädiktiver Stress-Marker entwickelt werden. Dieser zeigte in unseren Berechnungen eine gute Prädiktionskraft des empfundenen Stresslevels und stellt damit einen vielversprechenden nicht-invasiven Biomarker zur frühen Detektion von pränatalem Stresseinfluss auf das ungeborene Kind dar.

4.1 FSI als Marker des fetalen autonomen Nervensystems

Es konnten im mEKG-Signal periodische Absenkungen der mütterlichen Herzfrequenz beobachtet werden, welche kongruent mit dem mütterlichen Atemmuster sind. Während jeder Expiration kommt es zu einer Aktivierung der parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus der Medulla oblongata. Der verstärkte vagale Einfluss auf die autonom regulierte Herzfrequenz führt zu einer Verlängerung der RR-Intervalle, also einem kurzfristigen Abfall der mütterlichen Herzfrequenz. Folglich kommt es parallel zu jeder Expiration zu einer kurzen Bradykardie-Episode. Dieses Phänomen bezeichnet man auch als respiratorische Sinusarrhythmie (Grossman and Taylor 2007, Larsen, Tzeng et al. 2010).

Die fetale Reaktion als Antwort auf diesen Reiz fiel hier in den beiden Gruppen unterschiedlich aus. Während die Feten der KG keine nennenswerten Veränderungen im EKG-Muster auf die periodischen Bradykardien der Mütter zeigten, antworteten die Feten der SG mit einem Abfall der fetalen Herzfrequenz.

Es wird davon ausgegangen, dass die zur mütterlichen Atemarbeit simultane Änderung der fetalen Herzfrequenz in der SG durch den mechanischen Stimulus der mütterlichen Zwerchfellexkursion und daraus resultierende Änderungen des uterinen Drucks bedingt ist. Es stellt sich die Frage, warum sich eine Reaktion jedoch nur in der SG und nicht in der KG findet. Die Antwort hierauf zu finden wird Aufgabe zukünftiger Studien sein.

Es ist die Hypothese in Betracht zu ziehen, dass sich die Entwicklung, beziehungsweise die Reaktivität der fetalen HPA-Achse und des autonomen Nervensystems (Sympathikus/Parasympathikus) zwischen den Feten der beiden Gruppen unterscheidet und sich deshalb Differenzen zwischen den fetalen Herzfrequenzmustern von SG- und KG-Feten finden.

Diese Vermutung ist kongruent zu den eingängigen Forschungsergebnissen anderer Arbeiten, die sich mit ähnlichen Themen beschäftigt haben und feststellen konnten, dass die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems sehr sensibel gegenüber PS ist. So fanden auch Monk et al. einen Einfluss von pränatalem Stress

auf die Herzfrequenz-Reaktivität des ungeborenen Fetus. Sie stellten fest, dass Feten von Müttern unter hohem Stresseinfluss sich reaktiver gegenüber bestimmten Stimuli zeigten, als die Kinder weniger gestresster Mütter (Monk, Myers et al. 2003). Makino et al. fanden in ihren Untersuchungen zwischen „nicht gestressten“ und „gestressten“ Feten unterschiedliche fetale Herzfrequenzmuster als Reaktion auf vibro-akustische Stimulationen (Makino, Matsuda et al. 2009).

Frasch et al. beobachteten im Tiermodell eine erhöhte sympathische Aktivität und eine Unterentwicklung von Kreislauf-Regulationsmechanismen von untergewichtigen Schaafs-Zwillings-Feten (Frasch, Muller et al. 2007).

Verschiedenen Forschungsgruppen fanden zudem einen Zusammenhang zwischen Unterschieden in der Entwicklung des fetalen autonomen und zentralen Nervensystems mit späterer gestörter Emotionsregulation sowie einem erhöhten Risiko für verschiedene Psychopathologien. Diese Vulnerabilität gegenüber psychopathologischen Auffälligkeiten war wiederum mit PS assoziiert (Kinsella and Monk 2009, Gao, Huang et al. 2017). So korrelierten beispielsweise PS-Einfluss und ein gesteigertes Risiko für autistische Verhaltensstörungen miteinander. Andersherum konnten auch Änderungen im autonomen Nervensystem von Kindern mit autistischen Wesensveränderungen beobachtet werden (Kinney, Munir et al. 2008, Neuhaus, Bernier et al. 2016). Gao et al. zeigten darüber hinaus, dass eine parasympathische Dominanz über der sympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems mit antisozialem Verhalten im Kindheitsalter assoziiert ist (Gao, Huang et al. 2016).

Es ist möglich, dass die fHR-Antwort auf Alterationen im mütterlichen System demnach als fetales Stress-Gedächtnis angesehen werden sollte, und die fHRV somit als neuartiger Biomarker fungieren könnte, um Effekte von PS bereits in utero zu detektieren. Konsekutiv könnte dies eine Möglichkeit für frühzeitige postnatale Interventionen eben zur Prävention von nachteiligen Anpassungsreaktionen des Kindes darstellen.

4.2 Perinatales Outcome - Fetale Hypoxie als Folge von PS?

Die milde Hypoxie zum Zeitpunkt der Geburt, die in der SG im Vergleich zur KG beobachtet werden konnte, ist schlüssig, betrachtet man diese im Rahmen des Konzepts der chronischen Reduktion uterinen Blutflusses durch den PS-Einfluss (Dreiling, Schiffner et al. 2018). Als Folge der verminderten Durchblutung könnte es zu einer reduzierten plazentaren Katecholamin-Clearance kommen. Dies würde in einer erhöhten fetalen Katecholamin-Plasma-Konzentration resultieren und damit analog zu den vorangehenden Überlegungen zu einer hyperreaktiven HPA-Achse, sowie einer gesteigerten Aktivität des sympathischen ANS führen. Damit gehen die beobachteten Unterschiede zwischen SG und KG bezüglich des FSI, sowie der Nabelschnurblutanalyse Hand in Hand und deuten beide auf eine Schlüsselrolle der HPA-Achse beziehungsweise des fANS am Prozess der fetalen Programmierung durch PS-Einfluss hin. Ob es durch diese Einflüsse zu bleibenden postnatalen Veränderungen kommt, und wenn ja, wie genau diese ausfallen, bleibt Untersuchungsgegenstand zukünftiger Forschung.

4.3 Kortisol als Stressmarker

Die erhöhten Kortisol-Werte der Patientinnen in der SG im Vergleich zu denen in der KG sprechen für ein persistierend erhöhtes Stresslevel auf maternaler Seite in der SG. Dieses Ergebnis unterstützt die Einteilung der Patientinnen in die jeweilige Studiengruppe, wie sie anhand des PSS-10 Scores erfolgte.

Die Quantifizierung des empfundenen Stress-Levels durch den PSS-10 Score korrelierte in den Berechnungen jedoch nicht gut mit den absoluten maternalen Haar-Kortisolwerten zum Zeitpunkt der Entbindung. Das bedeutet, die gemessenen Kortisollevel zeigten sich nicht höher, je höher der PSS-10 Wert und damit die Einschätzung des subjektiven Stresslevels der Patientinnen ausfiel.

Diese Inkongruenz mag zunächst widersprüchlich wirken. Betrachtet man jedoch die aktuelle Literatur, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Kortisol-Spiegeln und subjektivem Stress beschäftigt, wird klar, dass sich auch hier ambivalente Ergebnisse finden:

In einer Untersuchung von Stressreduktions-Interventionen für Studenten scheint der Haar-Kortisol-Spiegel ein besserer Biomarker zur Prädiktion von subjektivem Stress zu sein, als die Bestimmung von Kortisol aus Speichel (Iglesias, Jacobsen et al. 2015). Jedoch zeigten mehrere Studien, welche Frauen während oder nach der Schwangerschaft als Studienpopulation betrachteten, keine oder mehrdeutige Korrelationen zwischen Stress und jeglichen Spiegeln des Hormons. In einer großen Studie mit über 3000 Schwangeren konnte gezeigt werden, dass der Kortisol-Serum-Spiegel während der Schwangerschaft hauptsächlich von biologischen und Life-Style Faktoren abhängig war, nicht von psychosozialen Einflüssen (Bleker, Roseboom et al. 2017). Eine andere Untersuchung, welche rund 760 Mütter umfasste, konnte kurz nach der Geburt keine Korrelation zwischen subjektivem Stressempfinden, Ängstlichkeit oder depressiven Symptomen und aus mütterlichem Haar gewonnenen Kortisol-Werten finden (Braig, Grabher et al. 2016). In Messungen an schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester korrelierten zudem nur Haar-Kortisol und der Kortisol-Kortison-Quotient, nicht aber Haar-Kortisol alleine mit subjektivem Stress (Scharlau, Pietzner et al. 2018). Eine Erklärung hierfür könnte in den von Haus aus hohen Kortisol-Werten in der Schwangerschaft zu finden sein (Mastorakos and Ilias 2003). Auf einem allgemein angehobenen Niveau des Hormonspiegels mögen feingradige Unterschiede nicht mehr so einfach zu detektieren sein.

Abgesehen von der Problematik der Prädiktionskraft von gemessenen Kortisol-Werten bezüglich subjektiv empfundenem Stress, könnte die fehlende Korrelation zwischen den Ergebnissen des PSS-10 Tests und der Kortisol-Werte in unserer Studie zudem an der Fragebogen-abhängigen Erhebung des Stress-Niveaus liegen. Auch wenn es sich beim PSS-10 um einen validierten Fragebogen zur Erhebung von erlebtem Stressempfinden handelt, bleibt eine gewisse diagnostische Unschärfe erhalten, da der Fragebogen kein absolutes quantitatives Messinstrument darstellt. Der Test vermag damit zwischen generell „wenig“ beziehungsweise „stark gestressten“ Individuen unterscheiden zu können, jedoch sollte ein höherer oder niedriger Gesamt-Score innerhalb der SG oder KG nur mit Vorsicht als quantitative Größe auf einer „Stress-Skala“ angesehen werden.

Es wird darüber hinaus davon ausgegangen, dass PS über komplexe Mechanismen und Wege auf den Fetus wirkt, welche nicht einzig durch die Höhe des maternalen Kortisol-Serum-Spiegels bestimmt werden. So könnten auch Katecholamine, Zytokine, Serotonin, Sauerstoffradikale und das maternale Mikrobiom die gestresste

Mutter und den Feten als potenzielle Mediatoren, welche das autonome Nervensystem widerspiegeln, verbinden (Fink, Urech et al. 2010). Die Gesamtheit dieser multifaktoriellen Einflussgrößen mag als Basis der fetalen Programmierung durch PS angesehen werden.

Nichts desto trotz konnten wir in unseren Untersuchungen insgesamt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kortisol-Leveln der Mütter in der SG und der KG finden und damit ein generell angehobenes Kortisol-Niveau im Kollektiv der SG zeigen. Dem messbaren Kortisol-Spiegel mag folglich nicht die alleinige Schlüsselrolle als Mediator in der pränatalen Programmierung zukommen, dennoch hat das Hormon sicherlich eine entscheidende Funktion und sollte im Fokus zukünftiger Untersuchungen bestehen bleiben.

4.4 Weiterführende Biomarker zur Identifikation von PS

Nachdem der fetale Stress Index (FSI) im Vergleich zu Kortisol eine bessere prädiktive Vorhersagekraft bezüglich des subjektiv empfundenen maternalen Stresslevels bewies, scheint das fetale Herzfrequenzmuster einen vielversprechenden Biomarker darzustellen. Diese Hypothese geht Hand in Hand mit der sogenannten polyvagalen Theorie von Porges et al. (Porges 2009), welche besagt, dass die HRV einen guten Biomarker für emotionale Regulationsmechanismen darstellt und damit den individuellen Umgang mit Stress widerspiegelt.

Es erscheint weitergehend sinnvoll, den FSI in ein komplexes Biomarker-Panel zu implementieren, in welches multiple Faktoren zur Einschätzung der PS-Wechselwirkungen eingehen. Ein solch umfassendes Konstrukt sollte die komplexen Prozesse der pränatalen Stressübertragung in Gesamtheit abbilden können und würde damit noch besser mit PS korrelieren als ein singulärer Marker.

Einen Aspekt von großer Bedeutung bezüglich der möglichen Übertragungswege von Stress vom mütterlichen auf den fetalen Organismus stellen hierbei epigenetische Veränderungen dar. Diese sind zum aktuellen Zeitpunkt im genannten Zusammenhang ein Forschungsgebiet von großem Interesse (Klengel and Binder 2015, Alyamani and Murgatroyd 2018, DeSocio 2018). In verschiedenen Studien konnten stressbedingte epigenetische Veränderungen in Form von DNA-Methylierungen, Histon-Acetylierungen und microRNAs gefunden werden. So erkannten Schmidt et al. in einer Untersuchung am Mausmodell durch knock-out des Nr3c1 Glukokortikoidrezeptors veränderte DNA-Methylierungsmuster. Diese epigenetische Alteration schien zudem verantwortlich für Verhaltensauffälligkeiten der Tiere im Erwachsenenalter (Schmidt, Lax et al. 2019). So konnte auch gezeigt werden, dass pränataler Stress im Gehirn von Ratten die Level von microRNAs, welche beim Menschen mit neurologischen und psychischen Erkrankungen (bipolare affektive Störung und Schizophrenie) assoziiert sind, beeinflusst (Zucchi, Yao et al. 2013). In einer prospektiven klinische Studie mit 64 Patientinnen war subjektiver Stress der Schwangeren mit einer erhöhten DNA-Methylierungsrate der Gene KSD11B2 und FKBP5, welche Teil des Glukokortikoid-Stoffwechselweges sind, in Plazentazellen assoziiert (Monk, Feng et al. 2016). Chronischer Stresseinfluss und Kriegstrauma in der Republik Kongo zeigten in einer Untersuchung an 24 Mutter-Kind-Paaren eine Korrelation mit veränderten DNA-Methylierungen in Promoterregionen von den HPA-Achsen Genen CRH, CRHBP, Nr3c1 und FKBP5 in maternalem Blut, Nabelschnurblut und Plazentagewebe (Kertes, Kamin et al. 2016).

Auch im Rahmen unserer Studie wurden Proben von mütterlichem Blut, Nabelschnurblut und kindlichem Speichel entnommen, um diese auf epigenetischer Ebene untersuchen zu können. Es soll an dieser Stelle nicht genauer auf die Details der Untersuchungen und deren Ergebnisse eingegangen werden, da diese Inhalt einer anderen Arbeit sein werden. Jedoch ist zu betonen, dass der Forschungsbereich der fetalen Programmierung durch Epigenetik ein weites Feld für weitere Untersuchungen bietet und unbedingt tiefergehend betrachtet werden sollte. Daher sind die genannten Untersuchungen in das Studiendesign mitaufgenommen worden.

4.5 Soziodemografische Unterschiede zwischen SG und KG als mögliche Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse

Ein Aspekt, welcher bezüglich der Interpretation der Ergebnisse unserer Untersuchungen zu bedenken ist, ist die Tatsache, dass sich die soziodemografischen Parameter der SG und KG teilweise stark unterscheiden.

Obwohl bei Studieneinschluss die Patientinnen der KG nach den entscheidenden Einflussparametern Gestationsalter, maternales Alter und Parität zu jeder Schwangeren der SG gepaart wurden, fielen gewisse Unterschiede in den Bereichen niedriger sozioökonomischer Status, Raucherstatus und Krankengeschichte der Frauen auf. Die Patientinnen der SG hatten insgesamt einen niedrigeren sozioökonomischen Status, rauchten häufiger und zeigten mehr Vorerkrankungen.

Diese Faktoren sollten als mögliche Ursache für den maternalen Stress in Betracht gezogen werden oder könnten zumindest einen gewissen Einfluss auf das Stresslevel der Schwangeren haben und daher signifikant öfter in der SG aufgetreten sein.

Es wird davon ausgegangen, dass dies der Fall ist und es sich nicht um einen durch die Zuteilung zufällig entstandenen Unterschied zwischen den Studiengruppen handelt. Da allerdings alle Patientinnen, die für den Einschluss in die SG zur Verfügung standen, in die Studie aufgenommen worden sind, jedoch nur ein Teil der ungestressten Schwangeren, gehen wir davon aus, dass die gefundenen Unterschiede der durch PS veränderten Biomarker nicht durch eine Patientenselektion bedingt sind, sondern tatsächlich den Einfluss von PS in der SG widerspiegeln.

Darüberhinaus könnte die Diskrepanz der soziodemografischen Parameter auch als möglicher Confounder für die Ergebnisse der entscheidenden Beobachtungsgröße, des FSI, vermutet werde. Allerdings konnten wir durch eine multiple Regressionsanalyse zeigen, dass ein solcher Confounder-Einfluss nicht für die Aussagekraft des FSI verantwortlich ist. Der statistisch signifikante Unterschied desselbigen zwischen den beiden Gruppen blieb auch noch erhalten, nachdem für die soziodemografischen Unterschiede als Einflussgrößen adjustiert worden war ($p=0,012$).

4.6 Literaturdiskussion zu PS und dessen Auswirkung auf die kindliche Entwicklung:

Pränataler Stress und dessen Effekt auf die mentale und physische Gesundheit des ungeborenen Kindes sind von wachsendem Interesse für Kliniker und

Wissenschaftler, wie aus der aktuellen Literatur hervorgeht (Graignic-Philippe, Dayan et al. 2014). Während sich die Forschung zunächst auf kurzfristige Auswirkung von PS auf Schwangerschaft und intrauterine Entwicklung konzentrierte, wurden im Verlauf der Zeit auch bleibende Langzeiteffekte bezüglich der kindlichen psychischen Entwicklung entdeckt (Graignic-Philippe, Dayan et al. 2014).

So fanden Copper et al. (Copper, Goldenberg et al. 1996) und Hedegaard et al. (Hedegaard, Henriksen et al. 1993, Hedegaard, Henriksen et al. 1996) bereits in den 90er Jahren pränatalen mütterlichen Stress als einen Risikofaktor für ein nachteiliges Geburtsoutcome in Form von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht (<2500g). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in neueren Arbeiten von Sable und Wilkinson et al., Zhu et al. und Nkansah-Amankra et al. beobachtet (Sable and Wilkinson 2000, Nkansah-Amankra, Luchok et al. 2010, Zhu, Tao et al. 2010).

Als langfristige bleibende Effekte auf die kindliche Entwicklung konnten in vielen Untersuchungen insbesondere Unterschiede bezüglich der kognitiven und psychischen Entwicklung als Folge des pränatalen Stresseinflusses der Kinder ausgemacht werden.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie fanden Zhu et al., dass Kleinkinder im Alter von 16 und 18 Monaten niedrigere kognitive Fähigkeiten zeigten und häufiger mit inadäquatem emotionalem Antwortverhalten auf Reize reagierten, wenn deren Mütter über einen vermehrten subjektiven pränatalen Stresseinfluss berichtet hatten (Zhu, Sun et al. 2014). Als der am häufigsten gefundene unerwünschte Outcome-Parameter im Bereich emotionale und soziale Entwicklung als Folge von Stresseinflüssen während der Schwangerschaft haben sich in prospektiven Studien eine verstärkte Impulsivität und Symptome des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) gezeigt (O'Connor, Heron et al. 2002, Van den Bergh and Marcoen 2004, Van den Bergh, Mennes et al. 2005). Weiterhin wurden eine vermehrte Neigung zu ängstlichen Persönlichkeitszügen (O'Connor, Heron et al. 2002), Verhaltensstörungen und Aggression beobachtet (Van den Bergh and Marcoen 2004). Und auch eine Verbindung zwischen pränatalem Stresseinfluss und autistischen Persönlichkeitsstörungen scheint laut Kinney et al. zu existieren (Kinney, Munir et al. 2008).

Neben den Pathologien im Verhalten der Kinder fanden sich jedoch in mehreren Studien auch kognitive Defizite der Stress-exponierten Kinder. In einer Untersuchung durch Huizink et al. (Huizink, Robles de Medina et al. 2003) erzielten Kinder von Müttern, die vermehrt über Alltagsstress und schwangerschafts-bezogene Sorgen berichtet hatten, im „Bayley Mental Developmental Index (MDI) mit drei und acht Monaten niedrigere Werte als Kinder weniger gestresster Mütter. Niederhofer und Reiter (Niederhofer and Reiter 2004) fanden eine Verbindung von präpartalem, mütterlichem Stress und den Schulnoten der Kinder im Alter von sechs Jahren.

Darüber hinaus gibt es Anhalt dafür, dass ein erhöhtes Risiko für die oben genannten Psychopathologien auch noch über die Kindheit hinaus bis ins Erwachsenenalter erhalten bleibt (O'Connor, Heron et al. 2003) und der pränatale Stress-Einfluss damit Auswirkung auf das gesamte zukünftige Leben des ungeborenen Kindes haben kann. Man kann schlussfolgern, dass PS einen weitreichenden Effekt mit sich bringen kann und die Untersuchungen unserer Studie, sowie sich daraus ergebende Anknüpfungspunkte und weiterführende Fragestellungen, sowohl aus wissenschaftlicher als auch aus klinischer Sicht von großem Interesse sind.

5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen die Hypothese eines bleibenden Einflusses von pränatalem Stress auf das ungeborene Kind und dessen autonomes Nervensystem. Es wird nun Aufgabe weitergehender Forschung sein, die zu Grunde liegenden und sicherlich multifaktoriellen maternal-fetalen Übertragungs-Mechanismen des Stresseinflusses tiefergehend zu ergründen. Hier erscheinen besonders epigenetische Marker, welche Einfluss auf die Aktivität des fANS und die HPA-Stress-Achse nehmen, einen vielversprechenden Ansatzpunkt weitergehender Untersuchungen darzustellen. Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, wird über den Inhalt dieser Arbeit hinaus momentan getestet, ob die Gewinnung von einem solchen epigenetischen Biomarker-Panel aus kindlichem Speichel gewonnener DNA oder aus Plazentagewebe als nicht-invasiver früher Biomarker umsetzbar ist. Zusätzlich werden verschiedene Serum-Marker aus maternalem Blut sowie Nabelschnurblut als potentielle Biomarker von PS untersucht.

Schließlich werden die Kinder der Studienteilnehmerinnen beider Gruppen bis zum Alter von 24 Monaten nachverfolgt und weiterführende Tests durchgeführt. Es werden die kognitive Entwicklung und Verhaltensmuster der Kinder betrachtet und somit bleibende Einflüsse des pränatalen Stresses untersucht.

Von besonderem Interesse wird es hierbei sein, zu prüfen, ob sich zum einen bleibende Unterschiede in der kindlichen Entwicklung zwischen den beiden Studiengruppen zeigen und zum anderen, ob diese Unterschiede auch mit den Ergebnissen des FSI in Zusammenhang stehen, welche in utero gefunden werden konnten.

Auf Basis dieser Betrachtungen kann langfristig versucht werden, multivariable nicht-invasive Panels früher Biomarker zu entwickeln, welche als prognostisches Tool zur Detektion pränatalen Stresseinflusses auf das ungeborene Kind dienen. Eine frühe, pränatale Detektion von durch PS bedingter Neigung zu gestörten neuropsychologischen Entwicklungsmustern könnte neue Möglichkeiten bezüglich früher Interventionen eröffnen. Es könnte somit einem nachhaltig schlechten Outcome der Kinder durch sekundär-präventive Maßnahmen effektiv und zeitgerecht entgegengewirkt werden. In diesem Zusammenhang sollte bedacht werden, dass auch primär-präventive Maßnahmen zu einer Reduktion des maternalen Stress-Levels während der Schwangerschaft führen können und einem negativen Einfluss auf die kindliche Entwicklung vorbeugen könnte. Dies wäre – wenn erfolgreich – wahrscheinlich die effektivste Methode, die negative fetale Programmierung durch hohen pränatalen Stresseinfluss zu verhindern und es damit gar nicht erst zu einem nachteiligen Outcome für die Kinder kommen zu lassen. Jedoch ist zu beachten, dass man gewissen, unberechenbaren und bedeutsamen Stressoren wie beispielsweise sogenannten „critical life events“ während der Schwangerschaft nicht vorbeugend entgegenwirken kann und auch primär-präventive Stressreduktionsmaßnahmen in einer solchen Situationen nicht immer erfolgreich und wirksam sein mögen.

Folglich bleibt der Bedarf der Identifikation von oben genannten Biomarkern bestehen. Der FSI hat sich hier als vielversprechender Parameter für ein potentielles Biomarker-Panel bewiesen, indem er als prädiktiver Marker mit guter Prädiktionskraft die Zuordnung der Feten in SG oder KG vorhersagen konnte.

Während mütterliche Einflüsse auf das ungeborene Kind ausführlich untersucht worden sind, ist zudem die Rolle, die paternale Faktoren in diesem Zusammenhang spielen könnten, weit weniger erforscht. Es finden sich jedoch zunehmend Hinweise dafür, dass auch von väterlicher Seite aus durch präkonzeptionellen Stress-Einfluss auf die zukünftige psychische und physische Gesundheit des ungeborenen Kindes genommen wird (Dietz, Laplant et al. 2011, Chan, Nugent et al. 2018). Auch hier werden epigenetische Veränderungen als zu Grunde liegende Mechanismen vermutet (Rodgers, Morgan et al. 2013). Die meisten Arbeiten, die aktuell zu dieser Fragestellung existieren, beschränken sich jedoch noch auf Tiermodelle (Dietz, Laplant et al. 2011, Rodgers, Morgan et al. 2013, Harker, Raza et al. 2015). Auch im Rahmen unserer Studie wurde ein potentieller paternaler Einfluss nicht berücksichtigt. Die tiefergehende Erforschung der Thematik könnte jedoch neue Erkenntnisse bezüglich Einflussfaktoren auf das Erkrankungsrisiko neuro-psychiatrischer Erkrankungen erbringen. Die Materie bietet damit die Möglichkeit der Erforschung pränatalen Stresseinflusses aus einem weiteren Blickwinkel und wird in der kommenden Zeit sicherlich Thema weitergehender Untersuchungen sein.

6 Zusammenfassung

Einleitung

Gegenstand dieser Arbeit war eine prospektive klinische Studie, welche den Einfluss von pränatalem maternalem Stress im Sinne von „fetaler Programmierung“ auf die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems (fANS) untersuchte.

Es ist bekannt, dass eine intrauterine Exposition des Fetus gegenüber mütterlichem Stress zu einem lebenslang erhöhten Risiko für Verhaltensauffälligkeiten und psychische Erkrankungen des ungeborenen Kindes führen kann (O'Connor, Heron et al. 2003). Ca. 20-25% aller Schwangerschaften sind durch einen überdurchschnittlich hohen Stresseinfluss belastet (Vidal, Neelon et al. 2014) und bergen damit ein potentiell Risiko für den Fetus. Um die betroffenen Kinder möglichst früh identifizieren und folglich rechtzeitig präventiv intervenieren zu können, wurde mit dieser Arbeit versucht, einen Marker zu entwickeln, der eben diese Kinder herausfiltern kann. Da nach dem Konzept der fetalen Programmierung die Entwicklung des fetalen Stress-Reaktions-Systems durch das entsprechende mütterliche System geformt und beeinflusst wird, und sich das fANS bereits intrauterin über die Analyse der fHRV auf einfache Weise und nicht invasiv beurteilen lässt (Sjostrom, Valentin et al. 2002, Monk, Myers et al. 2003, Lobmaier, Ortiz et al. 2017), wurde für diese Arbeit das fANS als Beobachtungsgröße zur Identifikation eines potentiellen Biomarkers gewählt.

Die Untersuchungen dieser Arbeit testeten die Hypothese, dass mithilfe der innovativen Methode des BPRSA aus der Analyse fetaler und maternaler Herzfrequenzkopplungs-Muster in EKG Daten ein Biomarker zur Identifikation „gestresster Feten“ entwickelt werden kann.

Die bivariate PRSA Methode ist eine Weiterentwicklung der PRSA, welche sich bereits mehrfach als wirkungsvolles diagnostisches Tool in der Pränatalmedizin bewiesen hat (Huhn, Lobmaier et al. 2011, Lobmaier, Huhn et al. 2012, Wacker-Gussmann, Plankl et al. 2017, Weyrich, Ortiz et al. 2017). Es handelt sich hierbei um einen Algorithmus der Daten-Prozessierung, welcher Artefakte eliminiert und Bereiche von Interesse herausfiltert. Hierdurch ist die Methode weniger anfällig gegenüber Störfaktoren, wie sie typisch für das fetale Herzfrequenzsignal sind (Kantelhardt, Bauer et al. 2007), und kann Quasi-Periodizitäten in einem Biosignal detektieren. Die bivariate PRSA Methode macht es darüber hinaus möglich, nicht nur ein einzelnes System, sondern die Beziehung zweier in Wechselwirkung stehender Systeme – hier maternales und fetales EKG- zu analysieren. Somit können Kopplungsmuster zwischen den beiden Signalen detektiert werden.

Im Rahmen der Studie wurde nun untersucht, ob sich die BPRSA Methode zur Entwicklung eines neuen Biomarkers eignet, der die fetale Stress-Exposition vorhersagen kann.

Methodik

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie wurden 1500 schwangere Frauen im dritten Trimenon gescreent, von denen 538 zur Teilnahme am ersten Studienabschnitt, der Fragebogen-basierten Erfassung des Stresslevels, gewonnen werden konnten. Zur Evaluation des empfundenen allgemeinen Stresslevels der Patientinnen wurde der Fragebogen PSS-10 nach Cohen verwendet, ein Score ≥ 19 entsprach der Zuordnung in die SG, bei einem Ergebnis <19 erfolgte der Einschluss

in die KG. Zusätzlich füllten die Patientinnen den Schwangerschafts-Stress-spezifischen Fragebogen PDQ aus.

55 Patientinnen, die Fragebogen-evaluiert ein hohes Stresslevel gezeigt hatten, und 55 „ungestresste“ schwangere Kontrollpatientinnen mit ihren jeweiligen Feten konnten in den nächsten Studienabschnitt aufgenommen und weitergehend untersucht werden. Den Patientinnen der SG wurde hierbei jeweils eine nach Gestationsalter, Parität und maternalem Alter gematchte Kontrollpatientin zugeteilt. Es wurde bei allen 110 Studienpatientinnen eine transabdominale fetale und maternale EKG-Aufzeichnung im dritten Trimenon durchgeführt. Die EKG-Daten wurden mithilfe der bivariaten PRSA-Methode analysiert, um maternal-fetale Kopplungsmuster zu identifizieren.

Des Weiteren wurden postpartal mütterliche Haarproben zur Bestimmung des maternalen Kortisol-Spiegels gesammelt, um dessen Eignung zur Quantifizierung des Stresslevels der Schwangeren und einen Zusammenhang mit möglichen Beobachtungen in der BPRSA Analyse zu testen.

Ergebnisse

Die Prävalenz von PS in unserem gescreenten Studienkollektiv (538 Patientinnen) betrug 16,5%.

Der Median des PSS-10-Scores lag bei 22,0 (IQR 21,0-24,0) Punkten in der SG und bei 9,0 (IQR 6,0-12,0) Punkten in der KG.

Der Median der aus dem mütterlichen Haar postpartum bestimmten Kortisol-Konzentration in der SG betrug 86.6pg/mg (IQR 48,00-169,2) und 53.0pg/mg (IQR 34,4-105,9) in der KG ($p=0,029$).

Der Median des Fetalen Stress Index (FSI), welcher aus den Daten der Analyse als neuer Marker entwickelt wurde, ergab 0,43 (IQR 0,18-0,85) in der SG und 0,00 (IQR -0,49-0,18) in der KG. Die Korrelationsanalyse ergab einen Koeffizienten nach Spearman von 0,343 ($p=0.001$) für den FSI und den PSS-10 Score, sowie 0,232 für die Korrelation zwischen FSI und PDQ-Score ($p=0,018$).

Die AUC der ROC-Analyse beträgt 0,639 ($p= 0,029$) für Kortisol und 0,748 ($p < 0,001$) für den FSI. Damit zeigt sich der FSI von höherer prognostischer Wertigkeit bezüglich pränataler Stress-Detektion als Kortisol.

Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie konnten mit Hilfe der BPRSA Methode einen Effekt von PS im dritten Trimenon auf das ungeborene Kind anhand von Unterschieden im fetalen Herzfrequenzmuster in SG und KG zeigen.

Der FSI vermag dabei als prädiktiver Marker zwischen „gestressten“ und „nicht gestressten“ Feten zu unterscheiden.

Es wird vermutet, dass der detektierte Unterschied der HRV zwischen den Studiengruppen in einer abweichenden Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems der gestressten Feten begründet liegt, welche durch den PS Einfluss bedingt ist (Sjostrom, Valentin et al. 2002, Monk, Myers et al. 2003). Der FSI könnte damit einen neuartigen Einblick in die Wechselwirkungen zwischen mütterlichem und fetalem Organismus gewähren und stellt einen vielversprechenden zukünftigen Biomarker zur Detektion von PS dar.

Ein solcher Biomarker könnte eine frühzeitige Erkennung eines nachteiligen Einflusses des PS auf das ungeborene Kind ermöglichen und damit neue Türen für präventive Maßnahmen, engmaschige Beobachtung und zeitige Interventionen öffnen.

Weitere mögliche Ansatzpunkte zur Entwicklung eines multivariablen Biomarker-Panels, wie beispielsweise epigenetische Alterationen, werden in aktuell laufenden Untersuchungen von uns weitergehend evaluiert und sind derzeit zudem auch Forschungsgegenstand anderer Arbeitsgruppen (Zucchi, Yao et al. 2013, Monk, Feng et al. 2016, Schmidt, Lax et al. 2019).

Literaturverzeichnis

Alderdice, F. and F. Lynn (2011). "Factor structure of the Prenatal Distress Questionnaire." Midwifery **27**(4): 553-559.

Alyamani, R. A. S. and C. Murgatroyd (2018). "Epigenetic Programming by Early-Life Stress." Prog Mol Biol Transl Sci **157**: 133-150.

Barker, D. J. (1998). "In utero programming of chronic disease." Clin Sci (Lond) **95**(2): 115-128.

Barker, D. J., P. D. Gluckman, K. M. Godfrey, J. E. Harding, J. A. Owens and J. S. Robinson (1993). "Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life." Lancet **341**(8850): 938-941.

Bauer, A., P. Barthel, A. Muller, J. Kantelhardt and G. Schmidt (2009). "Bivariate phase-rectified signal averaging--a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals." J Electrocardiol **42**(6): 602-606.

Bauer, A. and J. W. Kantelhardt (2006). "Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data." Pysica A **364**: 423-434.

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.

Bleker, L. S., T. J. Roseboom, T. G. Vrijkotte, R. M. Reynolds and S. R. de Rooij (2017). "Determinants of cortisol during pregnancy - The ABCD cohort." Psychoneuroendocrinology **83**: 172-181.

Braig, S., F. Grabher, C. Ntomchukwu, F. Reister, T. Stalder, C. Kirschbaum, D. Rothenbacher and J. Genuneit (2016). "The Association of Hair Cortisol with Self-Reported Chronic Psychosocial Stress and Symptoms of Anxiety and Depression in Women Shortly after Delivery." Paediatr Perinat Epidemiol **30**(2): 97-104.

Chan, J. C., B. M. Nugent and T. L. Bale (2018). "Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment." Biol Psychiatry **83**(10): 886-894.

Cohen, S., T. Kamarck and R. Mermelstein (1983). "A Global Measure of Perceived Stress." Journal of Health and Social Behavior **24**(4): 385.

Copper, R. L., R. L. Goldenberg, A. Das, N. Elder, M. Swain, G. Norman, R. Ramsey, P. Cotroneo, B. A. Collins, F. Johnson, P. Jones and A. M. Meier (1996). "The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network." Am J Obstet Gynecol **175**(5): 1286-1292.

DeSocio, J. E. (2018). "Epigenetics, maternal prenatal psychosocial stress, and infant mental health." Arch Psychiatr Nurs **32**(6): 901-906.

Dietz, D. M., Q. Laplant, E. L. Watts, G. E. Hodes, S. J. Russo, J. Feng, R. S. Oosting, V. Vialou and E. J. Nestler (2011). "Paternal transmission of stress-induced pathologies." Biol Psychiatry **70**(5): 408-414.

Dreiling, M., R. Schiffner, S. Bischoff, S. Rupprecht, N. Kroegel, H. Schubert, O. W. Witte, M. Schwab and F. Rakers (2018). "Impact of chronic maternal stress during early gestation on maternal-fetal stress transfer and fetal stress sensitivity in sheep." Stress **21**(1): 1-10.

Fink, N. S., C. Urech, C. T. Berger, I. Hoesli, W. Holzgreve, J. Bitzer and J. Alder (2010). "Maternal laboratory stress influences fetal neurobehavior: cortisol does not provide all answers." J Matern Fetal Neonatal Med **23**(6): 488-500.

Frasch, M. G., T. Muller, C. Wicher, C. Weiss, M. Lohle, K. Schwab, H. Schubert, P. W. Nathanielsz, O. W. Witte and M. Schwab (2007). "Fetal body weight and the development of the control of the cardiovascular system in fetal sheep." J Physiol **579**(Pt 3): 893-907.

Gao, Y., Y. Huang and X. Li (2016). "Interaction between Prenatal Maternal Stress and Autonomic Arousal in Predicting Conduct Problems and Psychopathic Traits in Children." Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment **39**(1): 1-14.

Gao, Y., Y. Huang and X. Li (2017). "Interaction between prenatal maternal stress and autonomic arousal in predicting conduct problems and psychopathic traits in children." J Psychopathol Behav Assess **39**(1): 1-14.

Graignic-Philippe, R., J. Dayan, S. Chokron, A. Y. Jacquet and S. Tordjman (2014). "Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review." Neurosci Biobehav Rev **43**: 137-162.

Grossman, P. and E. W. Taylor (2007). "Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions." Biol Psychol **74**(2): 263-285.

Harker, A., S. Raza, K. Williamson, B. Kolb and R. Gibb (2015). "Preconception paternal stress in rats alters dendritic morphology and connectivity in the brain of developing male and female offspring." Neuroscience **303**: 200-210.

Hedegaard, M., T. B. Henriksen, S. Sabroe and N. J. Secher (1993). "Psychological distress in pregnancy and preterm delivery." BMJ **307**(6898): 234-239.

Hedegaard, M., T. B. Henriksen, S. Sabroe and N. J. Secher (1996). "The relationship between psychological distress during pregnancy and birth weight for gestational age." Acta Obstet Gynecol Scand **75**(1): 32-39.

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." Prenatal Diagnosis **31**(5): 509-514.

Huizink, A. C., P. G. Robles de Medina, E. J. Mulder, G. H. Visser and J. K. Buitelaar (2003). "Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy." J Child Psychol Psychiatry **44**(6): 810-818.

Iglesias, S., D. Jacobsen, D. Gonzalez, S. Azzara, E. M. Repetto, J. Jamardo, S. G. Gomez, V. Mesch, G. Berg and B. Fabre (2015). "Hair cortisol: A new tool for evaluating stress in programs of stress management." Life Sci **141**: 188-192.

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. W., A. Bauer, A. Y. Schumann, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik and G. Schmidt (2007). "Phase-rectified signal averaging for

the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk." Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science **17**(1): 015112.

Kertes, D. A., H. S. Kamin, D. A. Hughes, N. C. Rodney, S. Bhatt and C. J. Mulligan (2016). "Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo." Child Dev **87**(1): 61-72.

Kinney, D. K., K. M. Munir, D. J. Crowley and A. M. Miller (2008). "Prenatal stress and risk for autism." Neurosci Biobehav Rev **32**(8): 1519-1532.

Kinsella, M. T. and C. Monk (2009). "Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development." Clin Obstet Gynecol **52**(3): 425-440.

Kirschbaum, C., K.-M. Pirke and D. H. Hellhammer (1993). "The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting." Neuropsychobiology **28**(1-2): 76-81.

Klein, E. M., E. Braehler, M. Dreier, L. Reinecke, K. W. Muller, G. Schmutzer, K. Wolfling and M. E. Beutel (2016). "The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample." BMC Psychiatry **16**: 159.

Klengel, T. and E. B. Binder (2015). "Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene x Environment Interactions." Neuron **86**(6): 1343-1357.

Krabbendam, L., L. Smits, R. de Bie, J. Bastiaanssen, F. Stelma and J. van Os (2005). "The impact of maternal stress on pregnancy outcome in a well-educated Caucasian population." Paediatr Perinat Epidemiol **19**(6): 421-425.

Lahiri, M. K., P. J. Kannankeril and J. J. Goldberger (2008). "Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications." J Am Coll Cardiol **51**(18): 1725-1733.

Larsen, P. D., Y. C. Tzeng, P. Y. Sin and D. C. Galletly (2010). "Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration." Respir Physiol Neurobiol **174**(1-2): 111-118.

Lejarraga, H., A. M. Menendez, E. Menzano, L. Guerra, S. Biancato, P. Pianelli, M. J. Fattore, P. De Raco, V. Schejter, M. M. Contreras, C. Glomba, C. Bellusci, A. Lusnig, C. Rautenstrauch, V. Paris, A. Galeana, V. Feinsilber, M. L. Garay, L. Alves, M. Del Pino, M. Andrews, A. Pagano and D. Larigoitia (2008). "[PRUNAPE: screening for psychomotor development problems at primary care level]." Arch Argent Pediatr **106**(2): 119-125.

Li, R., M. G. Frasch and H. T. Wu (2017). "Efficient Fetal-Maternal ECG Signal Separation from Two Channel Maternal Abdominal ECG via Diffusion-Based Channel Selection." Front Physiol **8**: 277.

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." The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine **25**(12): 2523-2528.

Lobmaier, S. M., J. U. Ortiz, M. Sewald, A. Muller, G. Schmidt, B. Haller, R. Oberhoffer, K. T. M. Schneider, D. A. Giussani and A. Wacker-Gussmann (2017). "Influence of gestational diabetes on the fetal autonomic nervous system: A study using phase-rectified signal averaging analysis." Ultrasound Obstet Gynecol.

Makino, I., Y. Matsuda, M. Yoneyama, K. Hirasawa, K. Takagi, H. Ohta and Y. Konishi (2009). "Effect of maternal stress on fetal heart rate assessed by vibroacoustic stimulation." J Int Med Res **37**(6): 1780-1788.

Mastorakos, G. and I. Ilias (2003). "Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum." Ann NY Acad Sci **997**: 136-149.

Monk, C., T. Feng, S. Lee, I. Krupska, F. A. Champagne and B. Tycko (2016). "Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior." American Journal of Psychiatry **173**(7): 705-713.

Monk, C., M. M. Myers, R. P. Sloan, L. M. Ellman and W. P. Fifer (2003). "Effects of women's stress-elicited physiological activity and chronic anxiety on fetal heart rate." J Dev Behav Pediatr **24**(1): 32-38.

Neuhaus, E., R. A. Bernier and T. P. Beauchaine (2016). "Children with Autism Show Altered Autonomic Adaptation to Novel and Familiar Social Partners." Autism Res **9**(5): 579-591.

Niederhofer, H. and A. Reiter (2004). "Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years." Fetal Diagn Ther **19**(2): 160-162.

Nkansah-Amankra, S., K. J. Luchok, J. R. Hussey, K. Watkins and X. Liu (2010). "Effects of maternal stress on low birth weight and preterm birth outcomes across neighborhoods of South Carolina, 2000-2003." Matern Child Health J **14**(2): 215-226.

O'Connor, T. G., J. Heron, J. Golding, M. Beveridge and V. Glover (2002). "Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children." Br J Psychiatry **180**: 502-508.

O'Connor, T. G., J. Heron, J. Golding and V. Glover (2003). "Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis." Journal of Child Psychology and Psychiatry **44**(7): 1025-1036.

Pluess, M., M. Bolten, K.-M. Pirke and D. Hellhammer (2010). "Maternal trait anxiety, emotional distress, and salivary cortisol in pregnancy." Biological Psychology **83**(3): 169-175.

Porges, S. W. (2009). "The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system." Cleve Clin J Med **76 Suppl 2**: S86-90.

Rash, J. A., J. C. Thomas, T. S. Campbell, N. Letourneau, D. A. Granger and G. F. Giesbrecht (2016). "Developmental origins of infant stress reactivity profiles: A multi-system approach." Developmental Psychobiology **58**(5): 578-599.

Remor, E. (2006). "Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS)." The Spanish journal of psychology **9**(01): 86-93.

Repetto, E. M., D. Gonzalez, D. Jacobsen, F. Smithuis, J. Jamardo, M. Cano, C. Aranda, A. Oneto, G. Berg and B. Fabre (2017). "Evaluation of an automated chemiluminescent immunoassay for salivary cortisol measurement. Utility in the diagnosis of Cushing's syndrome." Clin Chem Lab Med **55**(3): e65-e68.

Rodgers, A. B., C. P. Morgan, S. L. Bronson, S. Revello and T. L. Bale (2013). "Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation." J Neurosci **33**(21): 9003-9012.

Sable, M. R. and D. S. Wilkinson (2000). "Impact of perceived stress, major life events and pregnancy attitudes on low birth weight." Fam Plann Perspect **32**(6): 288-294.

Sachs, H. (1997). "Quality control by the Society of Hair Testing." Forensic Sci Int **84**(1-3): 145-150.

Scharlau, F., D. Pietzner, M. Vogel, A. Gaudl, U. Ceglarek, J. Thiery, J. Kratzsch, A. Hiemisch and W. Kiess (2018). "Evaluation of hair cortisol and cortisone change during pregnancy and the association with self-reported depression, somatization, and stress symptoms." Stress **21**(1): 43-50.

Schmidt, M., E. Lax, R. Zhou, D. Cheishvili, A. M. Ruder, A. Ludiro, F. Lapert, A. Macedo da Cruz, P. Sandrini, T. Calzoni, F. Vaisheva, C. Brandwein, A. Luoni, R. Massart, L. Lanfumey, M. A. Riva, M. Deuschle, P. Gass and M. Szyf (2019). "Fetal glucocorticoid receptor (Nr3c1) deficiency alters the landscape of DNA methylation of murine placenta in a sex-dependent manner and is associated to anxiety-like behavior in adulthood." Transl Psychiatry **9**(1): 23.

Schumann, A. Y., J. Kantelhardt, A. Bauer and G. Schmidt (2008). "Bivariate phase-rectified signal averaging." Physica A **387**: 5091-5100.

Seckl, J. R. and M. C. Holmes (2007). "Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology." Nat Clin Pract Endocrinol Metab **3**(6): 479-488.

Sinnecker, D., M. Dommasch, P. Barthel, A. Muller, R. J. Dirschinger, A. Hapfelmeier, K. M. Huster, K. L. Laugwitz, M. Malik and G. Schmidt (2014). "Assessment of mean respiratory rate from ECG recordings for risk stratification after myocardial infarction." J Electrocardiol **47**(5): 700-704.

Sjostrom, K., L. Valentin, T. Thelin and K. Marsal (2002). "Maternal anxiety in late pregnancy: effect on fetal movements and fetal heart rate." Early Hum Dev **67**(1-2): 87-100.

Stalder, T. and C. Kirschbaum (2012). "Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions." Brain, Behavior, and Immunity **26**(7): 1019-1029.

Talge, N. M., C. Neal, V. Glover, T. R. Early Stress, F. Prevention Science Network, C. Neonatal Experience on and H. Adolescent Mental (2007). "Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?" J Child Psychol Psychiatry **48**(3-4): 245-261.

Van den Bergh, B. R. and A. Marcoen (2004). "High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds." Child Dev **75**(4): 1085-1097.

Van den Bergh, B. R., M. Mennes, J. Oosterlaan, V. Stevens, P. Stiers, A. Marcoen and L. Lagae (2005). "High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds." Neurosci Biobehav Rev **29**(2): 259-269.

Vidal, A. C., S. E. B. Neelon, Y. Liu, A. M. Tuli, B. F. Fuemmeler, C. Hoyo, A. p. Murtha, Z. Huang, J. Schildkraut, F. Overcash, J. Kurtzberg, R. L. Jirtle, E. s. Iversen and S. K. Murphy (2014). "Maternal Stress, Preterm Birth, and DNA Methylation at Imprint Regulatory Sequences in Humans." Genetics & Epigenetics **6**: GEG.S18067.

Wacker-Gussmann, A., C. Plankl, M. Sewald, K.-T. M. Schneider, R. Oberhoffer and S. M. Lobmaier (2017). "Fetal cardiac time intervals in healthy pregnancies – an observational study by fetal ECG (Monica Healthcare System)." Journal of Perinatal Medicine **0**(0).

Weyrich, J., J. U. Ortiz, A. Müller, G. Schmidt and S. M. Lobmaier (2017). "P04.01: Intrapartum PRSA: a new method to predict fetal acidosis?" Ultrasound in Obstetrics & Gynecology **50**: 162-162.

Yali, A. M. and M. Lobel (1999). "Coping and distress in pregnancy: An investigation of medically high risk women." Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology **20**(1): 39-52.

Zhu, P., M. S. Sun, J. H. Hao, Y. J. Chen, X. M. Jiang, R. X. Tao, K. Huang and F. B. Tao (2014). "Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes?" Dev Med Child Neurol **56**(3): 283-289.

Zhu, P., F. Tao, J. Hao, Y. Sun and X. Jiang (2010). "Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight." Am J Obstet Gynecol **203**(1): 34 e31-38.

Zucchi, F. C., Y. Yao, I. D. Ward, Y. Ilnytsky, D. M. Olson, K. Benzies, I. Kovalchuk, O. Kovalchuk and G. A. Metz (2013). "Maternal stress induces epigenetic signatures of psychiatric and neurological diseases in the offspring." PLoS One **8**(2): e56967.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flowchart des Studiendesigns
Abbildung 2	Ergebnisse der PSS-10 Fragebögen der Pilotstudie
Abbildung 3	Elektrodenplatzierung für die Aufnahme mit dem AN24™ fetal Monitor MONICA Healthcare
Abbildung 4	Illustration der (B)PRSA Technik, Ankerpunkt-Definition im Trigger-Signal (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))
Abbildung 5	Illustration der (B)PRSA Technik, Ankerpunkt-Definition im Ziel-Signal (aus Referenz (Schumann, Kantelhardt et al. 2008))
Abbildung 6	Illustration der (B)PRSA Technik, Definition der Tachogramme (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))
Abbildung 7	Illustration der (B)PRSA Technik, Phasengleichrichtung und Signalmittelung (aus Referenz (Bauer and Kantelhardt 2006))
Abbildung 8	Flowchart Screening, Patientenrekrutierung und Studieneinschluss am Klinikum rechts der Isar
Abbildung 9	Korrelation von PSS-10-Score und PDQ-Score
Abbildung 10	Indikationen zur Entbindung via Sectio im Vergleich zwischen beiden Studiengruppen
Abbildung 11	Boxplot zum Vergleich der Kortisol-Konzentration im mütterlichen Haar zwischen SG und KG
Abbildung 12	Korrelation zwischen Kortisol (pg/ml) und dem PSS-10-Score bzw. PDQ-Score
Abbildung 13	Boxplots zum Vergleich der Parameter maternale HF, maternale AF, fetale HF und FSI
Abbildung 14	PRSA Kurve der mRR-Abstände und BPRSA-Kurve der fRR-Abstände
Abbildung 15	ROC-Kurven der potentiellen Biomarker zur Prädiktion von PS (SG vs. KG)
Abbildung 16	Korrelation von PSS-10 / PDQ mit FSI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Erfasste soziodemographische Parameter
Tabelle 2	Vergleich der soziodemographischen Parameter zwischen beiden Studiengruppen
Tabelle 3	Perinatales Outcome
Tabelle 4	Aus den EKG-Daten gewonnene Parameter von SG und KG
Tabelle 5	ROC Analyse der potenziellen Biomarker
Tabelle 6	Korrelationen nach Spearman-Rho von FSI, Kortisol und PSS-10

Anhänge

Code: _____ Vorname, Nachname _____

Fragebogen 1 zur Stresserfassung

Die folgenden Fragen beschäftigen sich damit, wie häufig Sie sich während des letzten Monats durch Stress belastet fühlen. (Bitte kreuzen Sie pro Aussage eine Antwort an)	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Sehr oft
1. Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber aufgeregt, dass etwas völlig Unerwartetes eingetreten ist?	0	1	2	3	4
2. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, wichtige Dinge in Ihrem Leben nicht beeinflussen zu können?	0	1	2	3	4
3. Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat nervös und „gestresst“ gefühlt?	0	1	2	3	4
4. Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat sicher im Umgang mit persönlichen Aufgaben und Problemen gefühlt?	4	3	2	1	0
5. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Dinge nach Ihren Vorstellungen entwickeln?	4	3	2	1	0
6. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit all den anstehenden Aufgaben und Problemen nicht richtig umgehen zu können?	0	1	2	3	4
7. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit Ärger in Ihrem Leben klar zu kommen ?	4	3	2	1	0
8. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, alles im Griff zu haben?	4	3	2	1	0
9. Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber geärgert, wichtige Dinge nicht beeinflussen zu können?	0	1	2	3	4
10. Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Probleme so aufgestaut haben, dass Sie diese nicht mehr bewältigen können?	0	1	2	3	4

Blatt bitte wenden

Vorname, Nachname

Fragebogen 2 zur Stresserfassung

Bitte tragen Sie hier Ihren vollständigen Namen ein: Vorname, Nachname: _____

+

Kreuzen Sie jeweils die eine Antwortalternative an, die Ihnen als beste Schätzung am Zutreffendsten erscheint.	Trifft gar nicht zu	Trifft ein wenig zu	Trifft mäßig stark zu	Trifft stark zu	Trifft sehr stark zu
1. Mich stören Gewichtszunahmen während der Schwangerschaft.	0	1	2	3	4
2. Körperliche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, geschwollene Füße oder Rückenschmerzen, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft auftreten, belasten mich.	0	1	2	3	4
3. Ich bin besorgt darüber, wie ich mein Baby richtig versorge, wenn ich nach der Krankenhausentlassung wieder nach Hause komme.	0	1	2	3	4
4. Mich plagen die gefühlsmäßigen Höhen und Tiefen während der Schwangerschaft.	0	1	2	3	4
5. Ich mache mir Sorgen darüber, dass sich meine Beziehungen zu anderen Menschen, die mir wichtig sind, während meiner Schwangerschaft verändern.	0	1	2	3	4
6. Ich mache mir Sorgen, ob ich mich für mein Baby gesund und ausgewogen genug ernähre.	0	1	2	3	4
7. Insgesamt belasten mich die Veränderungen meiner Figur und meines Körperumfangs.	0	1	2	3	4
8. Ich mache mir Sorgen darüber, dass sich durch das Baby die Beziehung zum Vater des Kindes ändern wird.	0	1	2	3	4
9. Ich mache mir Sorgen darüber, ein krankes Baby zur Welt zu bringen.	0	1	2	3	4
10. Ich habe Angst vor den Wehen und der Geburt.	0	1	2	3	4
11. Ich habe Angst vor einer möglichen Frühgeburt.	0	1	2	3	4
12. Ich mache mir Sorgen darüber, dass ich keinen emotionalen Bezug zu meinem Baby finde.	0	1	2	3	4

Blatt bitte wenden

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich danken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau PD Dr. Silvia Lobmaier für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in ihrer Arbeitsgruppe anfertigen zu dürfen und ihre großartige langjährige Betreuung und Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. Joy Weyrich, die mich als Mentorin von Beginn bis Ende der Promotion fachlich und persönlich mit viel Engagement unterstützt hat.

Auch Frau Prof. Dr. Marta Antonelli gilt mein persönlicher Dank für ihr fachübergreifendes Input, welches im Rahmen einer internationalen Kooperation das Projekt „Felicity“ am Klinikum rechts der Isar ins Leben gerufen und somit das Thema meiner Promotionsarbeit erst möglich gemacht hat.

Dankeschön an die Abteilung der klinischen Biochemie (endokrinologische Abteilung) der Fakultät für Pharmakologie und Biochemie an der Universität von Buenos Aires in Argentinien für die Analyse der Haarproben.

Aus ganzem Herzen möchte ich mich zudem beim gesamten geburtshilflichen Team der Frauenklinik des Klinikum rechts der Isar bedanken, das durch die geduldige und konstruktive Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Insbesondere gilt mein Dank allen Hebammen, die mich vor allem in der langen und zeitintensiven Phase der Daten- und Probensammlung immer tatkräftig und mit großer fachlicher Expertise unterstützt haben.

Auch bei allen meinen Freunden möchte ich mich herzlich fürs Zuhören, Diskutieren des Dissertationsthemas und den fachübergreifenden Input bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein großer Dank meiner gesamten Familie, die immer zu hundert Prozent hinter mir stand und mir meinen beruflichen Werdegang durch ihre großzügige und enthusiastische Unterstützung ermöglicht hat