



Fakultät für Medizin

**Fetales EKG und CTG in der Schwangerschaft –
Erstellung von Normwerten und Untersuchung von
Einflussfaktoren auf die fetalen Herzzeitintervalle und die
fetale Akzelerations- sowie Dezelerationskapazität**

Cordula Katharina Plankl

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Silvia Lobmaier
2. Priv.-Doz. Dr. Annette Wacker-Gußmann

Die Dissertation wurde am 28.03.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.08.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Das fetale Erregungsleitungssystem	2
1.2 Das fetale autonome Nervensystem	3
1.3 Pränatale Überwachungsmethoden der fetalen Herzaktion	8
1.3.1 Routinemethoden	8
1.3.2 Methoden der Grundlagenforschung.....	10
1.4 Zielsetzung	12
2 Methodik.....	14
2.1 Nicht-invasives fetales EKG.....	15
2.1.1 Signalqualität	17
2.1.2 Algorithmus zur Detektion des fetalen EKG-Signals	18
2.1.3 EKG Morphologie.....	21
2.2 Kardiotokographie.....	23
2.2.1 Analyse nach Dawes/Redman	24
2.2.2 Analyse mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung PRSA	26
2.3 Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.1.1 Schwangerschaftsverlauf.....	31
3.1.2 Geburtsoutcome.....	32
3.2 Herzzeitintervalle	36
3.2.1 Veränderungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter	38
3.2.2 Weitere Einflussfaktoren	40
3.2.3 Subgruppenanalyse Magnesium	40
3.2.4 Subgruppenanalyse L-Thyroxin	41
3.3 Herzfrequenzvariation	43
3.3.1 AAC und ADC in Abhängigkeit vom Gestationsalter	43
3.3.2 Weitere Einflussfaktoren	48
3.3.3 Vergleich der Analyse nach Dawes/Redman und PRSA.....	50
4 Diskussion.....	53
4.1 Nicht-invasives fetales EKG.....	53
4.1.1 Einordnung der Herzzeitintervalle anhand der bisherigen Studienlage.....	53
4.1.2 Diskussion der Methode.....	62
4.2 AAC und ADC als Parameter des fetalen autonomen Nervensystems	64

4.2.1	Autonome Regulation bei fetaler Wachstumsverzögerung	65
4.2.2	Veränderung des sympatho-vagalen Gleichgewichts im Schwangerschaftsverlauf	70
4.2.3	Abnahme der ANS-Aktivität mit zunehmendem maternalen Alter	72
4.2.4	Vergleich mit weiteren HRV-Parametern	73
4.2.5	Vergleich der Filtereinstellungen.....	74
4.3	Limitationen	77
4.4	Ausblick	79
5	Zusammenfassung.....	81
6	Literaturverzeichnis.....	85
7	Abbildungsverzeichnis	98
8	Tabellenverzeichnis	99
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	100
10	Veröffentlichungen	101
11	Danksagung	102
12	Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

AAC average acceleration capacity.....	mittlere Akzelerationskapazität
ADC average deceleration capacity.....	mittlere Dezelerationskapazität
ANS	autonomes Nervensystem
ApEn	Approximate Entropy
BMI	Body Mass Index
CPR.....	Cerebroplacental Ratio
CTI cardiac time interval.....	Herzzeitintervall
DPRS.....	Deceleration Phase-Rectified Slope
fEKG	fetales EKG
FGR fetal growth restriction.....	fetale Wachstumsrestriktion
FHF	fetale Herzfrequenz
GA.....	Gestationsalter
HF.....	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariation
IUFT.....	intrauteriner Fruchttod
IUGR intrauterine growth restriction.....	intrauterine Wachstumsretardierung
LF.. ..	Low Frequency
LTV	Langzeitvariation
mEKG	maternales EKG
MKG.....	Magnetkardiographie
ms	Millisekunden
P.....	P-Welle
PE.....	Permutation Entropy
PQI	PQ-Intervall
PQS	PQ-Segment
PRSA phase rectified signal averaging.....	phasengleichgerichtete Signalmittelung
QRS	QRS-Komplex
QT	QT-Zeit
QTc.....	frequenzkorrigierte QT-Zeit
rMSSD	Root Mean Square of Successive Differences

Abkürzungsverzeichnis

SDNN	Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals
s.....	Sekunden
SFD.....	small for date
SGA	small for gestational age
SIDS sudden infant death syndrom.....	plötzlicher Kindstod
SSW.....	Schwangerschaftswoche
STAN	ST-Analyse
STV short term variation	Kurzzeitvariation
VLF	Very Low Frequency

1 Einleitung

Im Mittelpunkt aller geburtshilflichen Bemühungen steht das Wohlbefinden von Mutter und Kind. Während das Verständnis über die Physiologie des Erwachsenen mit zunehmendem technischem Fortschritt stetig wächst, lassen die bisherigen Erkenntnisse über das Wohlergehen des Fetus im Mutterleib nach wie vor viele Fragen unbeantwortet.

Ein umfangreiches Verständnis der physiologischen Vorgänge im fetalen Herzen und deren Steuerung durch das zentrale Nervensystem ist notwendig, um gefährdete Feten frühzeitig zu erkennen und einer entsprechenden Therapie zuzuführen (Signorini, Fanelli, & Magenes, 2014). Dies ist einerseits für das unmittelbare postnatale Outcome relevant, auf der anderen Seite ist mittlerweile bekannt, dass Einflüsse in der fetalen Entwicklung im Sinne des *fetal programming* auch Auswirkungen auf die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter haben (Barker & Osmond, 1986; Barker, Osmond, Golding, Kuh, & Wadsworth, 1989; Hoyer et al., 2014; IJerman et al., 2003). Ein Zusammenhang zwischen fetaler sowie frühkindlicher Entwicklung und dem kardiovaskulärem Risiko im Erwachsenenalter wurde insbesondere in der sogenannten „Barker Hypothese“ postuliert und in mehreren Studien von Barker et al bestätigt (Barker et al., 1989; Barker & Osmond, 1986). Die messbaren Parameter als Indikatoren des fetalen Wohlbefindens sind begrenzt. Von umso größerer Bedeutung ist daher die Analyse der einfach verfügbaren Parameter – die fetale Herzfrequenz sowie die fetalen Herzzeitintervalle. Während die Herzfrequenzmuster Rückschlüsse auf die autonomen Regulationsmechanismen der kardialen Aktivität erlauben, dienen die Herzzeitintervalle der Beurteilung der fetalen Erregungsleitung (Hasan, Reaz, M. B. I., Ibrahimy, Hussain, & Uddin, 2009).

Gemäß den Untersuchungen von Schwartz et al besteht ein Zusammenhang zwischen einem Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems und Störungen der Erregungsleitung im Sinne eines verlängerten QT-Intervalls. Letzteres ist mit einem vermehrten Auftreten von plötzlichem Kindstod (SIDS) assoziiert (Schwartz Peter John et al., 1998). Fetale Herzrhythmusstörungen werden auch als potentielle Ursache des intrauterinen Fruchttods (IUFT) diskutiert (Hayashi, Nakai, Fukushima, Itoh, & Sugiyama, 2009), treten jedoch insgesamt nur selten auf (Sameni & Clifford, 2010; Wacker-Gussmann, Strasburger, Cuneo, & Wakai,

2014). Bei Störungen der Erregungsleitung ist daher ein adäquates Vorgehen erforderlich, um das Outcome dieser Feten zu verbessern (Yagel, Silverman, & Gembruch, 2009).

Sowohl morphologische EKG-Veränderungen als auch Veränderungen der Herzfrequenz können Hinweise auf eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung des Fetus liefern (van Wijngaarden, W J, James, & Symonds, 1996). Das fetale EKG (fEKG) gibt Aufschluss über die Oxygenierung und den zellulären Metabolismus des Myokards und des fetalen Reizleitungsgewebes (van Wijngaarden, W J et al., 1996). Sowohl die Analyse des QT-Intervalls als auch des ST-Segments liefern Informationen über die fetale Sauerstoffversorgung (Adam, 2012; Amer-Wahlin, Arulkumaran, Hagberg, Marsál, & Visser, G H A, 2007; Oudijk et al., 2004). Im Tierversuch scheint die akute Hypoxie des Fetus zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems zu führen (Rivolta et al., 2014). Eine chronische Hypoxie wiederum geht mit einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems einher (Murotsuki, Bocking, & Gagnon, 1997; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

Die Zusammenhänge und Regulationsmechanismen des zentralen Nervensystems und der fetalen Herzaktion sind sehr komplex und erfordern weitere Untersuchungen. Hierzu wird zunächst ein Überblick über die elektrophysiologischen Vorgänge der fetalen Erregungsleitung und die autonomen Kontrollmechanismen des fetalen Herzens gegeben.

1.1 Das fetale Erregungsleitungssystem

Während bezüglich des fetalen Kreislaufs und der Anatomie des fetalen Herzens deutliche Unterschiede im Vergleich zur postnatalen Situation bestehen, entspricht das fetale Erregungsleitungssystem im Wesentlichen dem des Erwachsenen (Sameni & Clifford, 2010). Im Sinusknoten wird ein elektrischer Impuls generiert, der über den AV-Knoten und das His-Purkinje-System bis in das Ventrikelmyokard fortgeleitet wird. Dies führt zu einer zeitlich nacheinander stattfindenden elektrischen Erregung des Vorhof- und Ventrikelmyokards mit konsekutiver Kontraktion der Herzmuskelzellen. Diese elektromechanischen Vorgänge beruhen auf Veränderungen im Membranpotential jeder einzelnen Herzmuskelzelle. Während die Zellen des atrialen und ventrikulären Arbeitsmyokards erst infolge einer externen elektrischen Stimulation depolarisieren, unterliegen die Zellen des Reizleitungsgewebes in ihrer Funktion als Schrittmacherzellen einer spontanen Depolarisation (Yagel et al., 2009).

Die RR-Intervalle im EKG entsprechen der Anzahl der spontanen Depolarisationen im Sinusknoten und bestimmen somit die Herzfrequenz (Pervolaraki, Hodgson, Holden, & Benson, 2014). Die Fortleitung des im Sinusknoten generierten Aktionspotentials führt zur Depolarisation der Vorhöfe, die im EKG als P-Welle zu erkennen ist. Das PQ-Segment spiegelt die Dauer der Erregungsleitung im AV-Knoten wider und die Dauer des QRS-Komplexes entspricht der Zeit, die bis zur vollständigen Erregung des Ventrikelmyokards benötigt wird. Während die Repolarisation der Vorhöfe aufgrund der Überlagerung durch den QRS-Komplex im EKG nicht differenziert werden kann, wird die ventrikuläre Repolarisation im EKG durch die T-Welle wiedergegeben (Sameni & Clifford, 2010; van Wijngaarden, W J et al., 1996). Die QT-Zeit entspricht folglich der Entstehung und Rückbildung der ventrikulären Erregung (Pervolaraki et al., 2014).

Auch wenn das fetale und das Erwachsenen-EKG Ähnlichkeiten in der Morphologie aufweisen, unterscheiden sie sich in Amplitude, Dauer und Form, da diese Eigenschaften beim Fetus sowohl vom Gestationsalter als auch von der Position des Fetus beeinflusst werden (Pervolaraki et al., 2014).

Die Zuordnung der elektrischen Phänomene des fetalen Herzens zu den einzelnen Phasen der Erregungsausbreitung und entsprechende Veränderungen im Schwangerschaftsverlauf liefern Hinweise auf die Größe, die Entwicklung und die Reifung des fetalen Herzens (Pardi et al., 1986).

1.2 Das fetale autonome Nervensystem

Die Beurteilung des fetalen autonomen Nervensystems kann Aufschluss über die Reifung der fetalen Hirnfunktion liefern (David, Hirsch, Karin, Toledo, & Akselrod, 2007; Hoyer et al., 2014). Es spielt eine wichtige Rolle in der Steuerung komplexer physiologischer Vorgänge wie der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems (Hoyer, Nowack et al., 2013).

Die Herzfrequenzvariation (HRV) dient in der fetalen Kardiologie als wichtiger Parameter zur Beurteilung des autonomen Nervensystems (Akselrod et al., 1981; Assali, Brinkman, Woods, Dandavino, & Nuwayhid, 1977; Chatow, Davidson, Reichman, & Akselrod, 1995; Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) und liefert wertvolle Informationen über die neurovegetative Entwicklung des Fetus (Hoyer, Nowack et al., 2013).

Fluktuationen der Herzfrequenz stellen ein sensitives und nicht-invasives Maß für die Funktionsweise des Parasympathikus und Sympathikus dar (Akselrod et al., 1981). Sympathische und parasympathische neuronale Einflüsse werden vom Sinusknoten verarbeitet und resultieren in einer Zunahme bzw. Abnahme der Herzfrequenz (David et al., 2007). So reagieren Sympathikus und Parasympathikus etwa auf afferente Informationen von Baro- und Chemozeptoren mit einer entsprechenden Modulation der Herzfrequenz und dienen auf diese Weise der Aufrechterhaltung des kardiovaskulären Gleichgewichts (Akselrod et al., 1981). Zu den wesentlichen Einflussfaktoren des autonomen Nervensystems (ANS) zählen hierbei Veränderungen von Blutdruck, Atmung, Temperatur, Säure-Basen-Haushalt, Sauerstoffversorgung, psychische Faktoren sowie Medikamente (Chatow et al., 1995). Auch wenn Fetus und Mutter jeweils über ein eigenständiges autonomes Nervensystem verfügen, sind diese über hormonelle Veränderungen und Blutdruckschwankungen indirekt miteinander verbunden (Sameni & Clifford, 2010).

Zur Quantifizierung der Herzfrequenzvariation werden derzeit verschiedene Parameter diskutiert. Das Vorhandensein von Akzelerationen und die zunehmende Synchronisierung der Akzelerationen mit fetalen Bewegungen wurden sehr früh als Zeichen einer autonomen Reifung angesehen (David et al., 2007; Dawes, Visser, Goodman, & Levine, 1981; Lauletta, Ana Luisa Fernandes, Nomura, Roseli Mieko Yamamoto, Miyadahira, Francisco, Rossana Pulcineli Vieira, & Zugaib, 2014; Pillai & James, 1990; Rooth, Huch, & Huch R., 1987). Jedoch wurden die Bedeutung und der Vorhersagewert von Akzelerationen überschätzt (Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) und im Laufe der Zeit wurden Kenngrößen zu einer präziseren Bestimmung der Herzfrequenzvariation gefordert.

Als klinisch etablierte Parameter sind hierbei die Kurzzeitvariation STV und Langzeitvariation LTV nach Dawes/Redman zu nennen (Dawes, Moulden, & Redman, 1992; Street, Dawes, Moulden, & Redman, 1991).

Darüber hinaus wurden lineare Methoden zur Analyse des Frequenz- und Zeitbereichs (frequency and time domain measures) der Herzfrequenz eingeführt. In der Spektralanalyse werden verschiedene Frequenzbereiche (sehr niedrige Frequenz VLF, niedrige Frequenz LF, hohe Frequenz HF) den beiden Anteilen des autonomen Nervensystems zugeordnet (Fukushima et al., 2008).

Der Hochfrequenzbereich HF entspricht überwiegend der Aktivität des parasympathischen Nervensystems (Rivolta et al., 2014) und der Bereich der niedrigen Frequenzen LF enthält sowohl parasympathische als auch sympathische Anteile (Akselrod et al., 1981). Das Spektrum der sehr niedrigen Frequenzen VLF spiegelt gemäß David et al. als ein Parameter der Langzeitvariation die sympathische Aktivität wider (David et al., 2007). Die Relation von LF/HF repräsentiert das sympathovagale Gleichgewicht und eine Abnahme von LF/HF mit zunehmendem Gestationsalter liefert Hinweise auf die Entwicklung von einer überwiegenden sympathischen Beeinflussung des kardiovaskulären Systems zu Beginn der Schwangerschaft hin zu einer verstärkten parasympathischen Aktivität in der Spätschwangerschaft (Schneider et al., 2008).

Neben der Analyse des Frequenzbereichs werden zur Analyse des Zeitbereichs die Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals „SDNN“ und die Root Mean Square Of Successive Differences „rMSSD“ diskutiert (Hoyer et al., 2009). Die SDNN ist ein Parameter der gesamten HRV und wird durch beide Anteile des ANS beeinflusst, während die RMSSD als Parameter der Kurzzeitvariation überwiegend durch vagale Einflüsse gesteuert wird (Hoyer et al., 2009; Schneider et al., 2008). Das Verhältnis SDNN/RMSSD entspricht analog dem Verhältnis LF/HF dem sympathovagalen Gleichgewicht. Im Verlauf der Schwangerschaft ist eine Zunahme der Gesamtvariabilität (SDNN) sowie der vagalen Aktivität (Zunahme RMSSD und Abnahme SDNN/RMSSD) zu verzeichnen, was auf eine verstärkte globale Regulation des ANS bei zunehmendem vagalen Einfluss hinweist (Hoyer et al., 2009; Schneider et al., 2008).

Bisherige Studien zeigten, dass das autonome Nervensystem (ANS) als dynamisches System auch nicht-lineare Komponenten beinhaltet und daher die linearen Methoden zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität die Komplexität des ANS nicht ausreichend widerspiegeln (Hoyer et al., 2014; Signorini et al., 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Abrupte Veränderungen der Herzfrequenz (z.B. im Rahmen der Wehentätigkeit oder beim Auftreten von Extrasystolen), falsch detektierte Schläge und Sequenzen mit hohem Signalverlust führen dazu, dass die Aussagekraft von linearen Parametern zur Beurteilung des autonomen Nervensystems begrenzt ist (Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Zudem wurde von verschiedenen Forschungsgruppen kritisiert, dass HRV Parameter nicht selektiv die sympathischen Einflüsse getrennt von den parasympathischen Einflüssen beurteilen können (Hoyer et al., 2009; Wallwitz et al., 2012). Die beiden Anteile interagieren vielmehr sowohl in einer

antagonistischen als auch synergistischen Art und Weise (Hoyer, Nowack et al., 2013). Aufgrund dieser wechselseitigen Modulationen können die Parameter der Herzfrequenzvariation vermutlich nicht die isolierte Aktivität eines der beiden Subsysteme widerspiegeln.

Hoyer et al brachte in diesem Zusammenhang den Vorschlag, einen „Autonomic Brain Age Score“ einzuführen, der auf fünf verschiedenen HRV-Parametern basiert und durch die Kombination verschiedener Einflussgrößen die Komplexität des autonomen Nervensystems besser abbilden soll als die zuvor genannten linearen HRV-Parameter (Hoyer et al., 2014). Als weitere Kenngrößen zur Bestimmung der Komplexität des autonomen Nervensystems wurden zudem Untersuchungen des Autonomic Information Flow „AIF“ (Hoyer et al., 2009), der „Approximate Entropy „ApEn“ (Lange, van Leeuwen, Geue, Hatzmann, & Grönemeyer, 2005; Signorini et al., 2014; van Leeuwen, Lange, Bettermann, Grönemeyer, & Hatzmann, 1999) und der Permutation Entropy „PE“ (Schneider et al., 2008) durchgeführt. In jedem Entwicklungsprozess weist eine Zunahme der Komplexität auf eine höhere Anzahl der beteiligten Elemente und eine Abnahme der Komplexität auf eine zunehmende Synchronisation dieser Elemente hin (Hoyer, Nowack et al., 2013). In Bezug auf die Herzfrequenzvariation ist im Schwangerschaftsverlauf eine Zunahme der Komplexität als Ausdruck einer zunehmenden Reifung des ANS zu beobachten (Hoyer, Nowack et al., 2013; Lange et al., 2005; van Leeuwen et al., 1999). Gleichzeitig ist eine vermehrte Synchronisation der Herzfrequenzmuster mit den fetalen Bewegungen ebenso ein Hinweis auf eine fortschreitende Entwicklung des ANS (Brändle et al., 2015; David et al., 2007). Anhand der aktuellen Studienlage besteht Konsens darüber, dass mit zunehmendem Gestationsalter eine verstärkte sympathovagale Interaktion stattfindet (Zunahme der „overall“ HRV) (Assali et al., 1977; David et al., 2007; Dawes, Houghton, Redman, & Visser, 1982; Sameni & Clifford, 2010; van Leeuwen et al., 1999).

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass der Reifungsprozess des sympathischen Nervensystems früher beginnt als die Entwicklung des parasympathischen Anteils. Im Verlauf der Schwangerschaft gewinnen vagale Einflüsse jedoch zunehmend an Bedeutung (Assali et al., 1977; Fukushima et al., 2008; Lauletta, Ana Luisa Fernandes et al., 2014; Schneider et al., 2009; Signorini et al., 2014). Sowohl die Abnahme der basalen Herzfrequenz als auch die Zunahme der Herzfrequenzvariation mit zunehmendem Gestationsalter (GA) werden dem parasympathischen System zugeschrieben (Pillai & James, 1990; Reed, Ohel, David, & Porges,

1999; van Leeuwen et al., 1999; Yagel et al., 2009). Gemäß den Untersuchungen von Assali et al scheinen sympathisch-adrenerge und parasympathisch-cholinerge Einflüsse am Geburtstermin weitgehend ausgeglichen zu sein (Assali et al., 1977).

Neben den oben genannten etablierten Parametern wurde von Bauer et al vor einigen Jahren die Methode der phasengleichgerichteten Signalmittelung (PRSA) zur Beurteilung des autonomen Nervensystems eingeführt (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006). Nachdem die Dezelerationskapazität sich zunächst in der Erwachsenen-Kardiologie als geeigneter Parameter in der Risikostratifikation nach Myokardinfarkt erwiesen hatte, fand die phasengleichgerichtete Signalmittelung unter anderem durch Bemühungen unserer geburtshilflichen Forschergruppe in den letzten Jahren auch Eingang in die fetale Herzfrequenzanalyse (Georgieva, Papageorghiou, Payne, Moulden, & Redman, C W G, 2014; Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012; Stampalija, Casati, Monasta et al., 2015). Die Analyse der Herzfrequenzvariation mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung wurde auch in der vorliegenden Studie angewandt und wird in Abschnitt 2.2.2 näher erläutert. Auf die Bedeutung der PRSA abgeleiteten Parameter „mittlere Akzelerationskapazität“ (AAC) und „mittlere Dezelerationskapazität“ (ADC) im Hinblick auf die Beurteilung des autonomen Nervensystems wird im weiteren Verlauf ausführlich eingegangen.

1.3 Pränatale Überwachungsmethoden der fetalen Herzaktion

Zur Einschätzung des fetalen Befindens dienen im Wesentlichen der Verlauf des fetalen Wachstums, die Beurteilung der fetalen Sauerstoffversorgung, des Herzkreislaufsystems und des fetalen Nervensystems (Lewis, 2003). Eine zentrale Rolle spielt hierbei - wie bereits in den vorherigen Abschnitten erläutert - die Überwachung der kindlichen Herzaktion. Dafür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Hierzu zählen als bewährte Routinemethoden die Kardiotokographie, die Echokardiographie und die ST-Analyse sowie im Bereich der Grundlagenforschung die Elektrokardiographie und die Magnetkardiographie.

Voraussetzung dafür, dass das klinische Outcome durch Anwendung pränataler Überwachungsmethoden optimiert werden kann, ist einerseits eine adäquate Signalerfassung sowie andererseits ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen dem gemessenen Signal und dem physiologischen Korrelat (Hamilton & Warrick, 2013). Um beispielsweise beurteilen zu können, inwiefern bestimmte Herzfrequenzmuster Hinweise auf eine metabolische Azidose liefern, muss zunächst untersucht werden, wie häufig diese in unauffälligen Schwangerschaften beobachtet werden. In einem nächsten Schritt muss beurteilt werden, ob auffällige Herzfrequenzmuster tatsächlich mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (Hamilton & Warrick, 2013).

Auch wenn eine Einordnung dieser Untersuchungsergebnisse in den klinischen Kontext und die Konsequenz in Bezug auf eine klinische Intervention nur durch den betreuenden Geburtshelfer erfolgen kann (Rooth et al., 1987), ermöglichen computerisierte Verfahren eine objektive Beurteilung der erhobenen Parameter und können erste Hinweise über den Zustand des Fetus geben (Dawes, Lobb, Moulden, Redman, C W G, & Wheeler, 2014; Miller & Miller, 2012). Durch eine Standardisierung und Vereinfachung der Untersuchungen mittels computerisierter Verfahren können präzise Aussagen über den fetalen Zustand getroffen werden (Miller & Miller, 2012).

1.3.1 Routinemethoden

1.3.1.1 Kardiotokographie

Die Kardiotokographie stellt derzeit die bedeutendste und am meisten angewandte Methode zur Überwachung der fetalen Herzfrequenz dar. Mittels CTG können die basale Herzfrequenz und verschiedene Herzfrequenzmuster wie Akzelerationen und Dezelerationen sowie die

Herzfrequenzvariation beurteilt werden (Miller & Miller, 2012). Die Anwendung des CTGs ist Teil der klinischen Routineuntersuchungen in der Schwangerschaft und wird flächendeckend eingesetzt. Es ist kostengünstig und einfach in der Handhabung (Peters et al., 2001).

Jedoch ermöglicht das CTG keine Schlag-zu-Schlag Analyse der Herzfrequenz, da das Signal zugunsten einer hohen Reliabilität der Messdaten gemittelt wird und mit 4 Hz eine vergleichsweise niedrige Frequenz aufweist (Lobmaier et al., 2012; Peters et al., 2001; Stampalija, Casati, Monasta et al., 2015; van Leeuwen et al., 1999). Zudem lässt das CTG keine Rückschlüsse auf elektrophysiologische Vorgänge zu (Kiefer-Schmidt et al., 2012). Bei der Detektion der fetalen Herzfrequenz kann es zu Verwechslungen mit der mütterlichen Herzfrequenz kommen und die Position des Ultraschall-Wandlers muss regelmäßig überprüft und bei Bedarf korrigiert werden (Reinhard & Louwen, 2012). Als weiterer Nachteil ist die Abhängigkeit der Signalqualität vom BMI der Mutter, von maternalen Bewegungen sowie von Kindsbewegungen zu nennen und zusätzlich sind Langzeitmessungen nur erschwert möglich (Piéri et al., 2001; Reinhard & Louwen, 2012).

1.3.1.2 Echokardiographie

Im Gegensatz zum CTG spiegelt die Echokardiographie des fetalen Herzens mechanische Prozesse wie die atrialen und ventrikulären Wandbewegungen wider (Kiefer-Schmidt et al., 2012). Diese liefern zwar indirekt Hinweise über die Dauer der Erregungsleitung vom Vorhof zur Herzkammer, jedoch ist die Echokardiographie aufgrund der sehr kurzen Untersuchungsdauer für die Diagnose von Rhythmusstörungen nicht geeignet, zumal flüchtige Arrhythmien vom Untersucher oftmals unentdeckt bleiben (Stingl et al., 2013; Wacker-Gussmann et al., 2014; Yagel et al., 2009). Zudem ist die Durchführung der Echokardiographie extrem anspruchsvoll, weshalb gut geschultes Personal notwendig ist (Peters et al., 2001). Jedoch können anhand der Echokardiographie sowohl die Morphologie als auch die Funktion des Herzens beurteilt werden und somit können einerseits strukturelle Fehlbildungen aber auch Einschränkungen der Myokardbewegungen und Pumpfunktion erkannt werden (Crispi et al., 2010; Yagel et al., 2009).

1.3.1.3 ST-Analyse

Eine weitere Methode zur fetalen Überwachung stellt die ST-Analyse des fetalen EKGs mittels Skalp-Elektrode dar, welche unter der Geburt zur Anwendung kommt. Diese ermittelt die fetale Herzfrequenz über direkten Kontakt zum Fetus und überzeugt so durch eine hohe

Genauigkeit der Daten. Zudem liefert diese Methode zusätzlich Informationen über die EKG-Morphologie (van Wijngaarden, W J et al., 1996). Anhand des Verhältnisses von T-Welle zu QRS-Komplex in Kombination mit der Herzfrequenz kann eine bessere Differenzierung zwischen einer fetalen Gefährdung und normalem Verlauf erfolgen im Vergleich zur alleinigen Überwachung der Herzfrequenz (Adam, 2012; Amer-Wahlin et al., 2007). Allerdings birgt diese invasive Methode den erheblichen Nachteil, dass sie zum Einen erst nach erfolgtem Blasensprung und bei geöffnetem Muttermund angewandt werden kann und zum Anderen das theoretische Risiko einer Infektion besteht (Amer-Wahlin et al., 2007; Clifford, Silva, Behar, & Moody, 2014). Somit ist mittels STAN lediglich eine peripartale Überwachung möglich (van Wijngaarden, W J et al., 1996).

1.3.2 Methoden der Grundlagenforschung

1.3.2.1 Nicht-invasives fetales EKG

Aus der Kinder- und Erwachsenenkardiologie ist das Elektrokardiogramm (EKG) mit der Beurteilung der EKG Morphologie nicht mehr wegzudenken. In der fetalen Kardiologie besteht analog hierzu die Möglichkeit der Beurteilung des fetalen EKG Komplexes mittels nicht-invasivem fetalem EKG. Diese Untersuchungsmethode kann ab der 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden (Arya, Govindan, Krishnan, Duplessis, & Donofrio, 2015; Sameni & Clifford, 2010).

Das nicht-invasive fetale EKG ist eine geeignete Methode der antepartalen Überwachung, um die elektrophysiologischen Vorgänge im fetalen Herzen anhand der morphologischen Analyse des Elektrokardiogramms zu beurteilen (Clifford et al., 2014; Crowe et al., 1996; Peters et al., 2001). Die Bestimmung der fEKG Morphologie kann Hinweise sowohl auf Störungen in der Erregungsleitung (Wacker-Gussmann et al., 2014) als auch auf angeborene Herzerkrankungen, die beispielsweise mit einer Hypertrophie oder Hypoplasie einhergehen, liefern (Pardi et al., 1986). Darüber hinaus kann anhand der Daten des nicht-invasiven EKGs eine beat-to-beat Analyse der fetalen Herzfrequenz erfolgen (Graatsma, Jacod, van Egmond, L A J, Mulder, E J H, & Visser, G H A, 2009; Peters et al., 2001; Piéri et al., 2001). Die Echtzeitanalyse des fetalen EKGs mit Aufzeichnung jedes einzelnen Schlages zeichnet sich im Vergleich zum CTG durch eine höhere Genauigkeit aus, da beim CTG das Herzfrequenzsignal lediglich mit einer gewissen Samplingfrequenz abgetastet wird und somit keiner beat-to-beat Analyse entspricht.

Im Vergleich zur Magnetkardiographie sind beim nicht-invasiven fetalen EKG keine Kenntnisse über die Position des Fetus in utero nötig (Graatsma et al., 2009; Taylor, Myles J O et al., 2003). Zudem besteht die Möglichkeit von Langzeitmessungen bis zu 24 Stunden im ambulanten Setting (Graatsma et al., 2009; Hasan et al., 2009) und die Handhabung ist vergleichsweise einfach (Peters et al., 2001). Für die Auswertung ist hingegen geschultes Personal notwendig. Das nicht-invasive fetale EKG ist eine kostengünstige Methode (Adam, 2012; Arya et al., 2015) und ist somit potentiell auch für Routineuntersuchungen geeignet. Darüber hinaus ist die Signalqualität unabhängig vom BMI der Mutter (Clifford, Sameni, Ward, Robinson, & Wolfberg, 2011; Fuchs, Pomorski, Grobelak, Tomiałowicz, & Zimmer, 2014; Hayashi et al., 2009; Reinhard & Louwen, 2012; van Laar, Judith O E H et al., 2014).

In bisherigen Studien von Graatsma et al und Clifford et al wurde eine hohe Korrelation der Ergebnisse von nicht-invasivem fEKG und invasivem fEKG mittels Skalpelektrode festgestellt (Clifford et al., 2011; Graatsma et al., 2009). Das nicht-invasive fEKG ermöglicht somit eine präzise Extraktion sowohl der fetalen Herzfrequenz als auch der EKG Morphologie.

Die größte Einschränkung des fEKGs stellt die vergleichsweise schlechte Signalqualität dar. Dies ist darin begründet, dass das nicht-invasive fetale EKG zahlreichen internen und externen Einflussfaktoren unterliegt. Hierzu zählen die elektrisch isolierenden Eigenschaften der Vernix caseosa, elektromyographische Artefakte, die Fruchtwassermenge, der Hautwiderstand (Chia, Ho, Rauff, & Yip, William C L, 2005; Hasan et al., 2009; Stinstra & Peters, 2002) und insbesondere die Überlagerungen der fetalen EKG-Komplexe durch das mütterliche EKG-Signal (Clifford et al., 2014).

Auf die Einsatzmöglichkeiten des nicht-invasiven fetalen EKG im klinischen Kontext wird im weiteren Verlauf näher eingegangen.

1.3.2.2 Magnetkardiographie

Die Magnetkardiographie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Das Magnetkardiogramm (MKG) detektiert Veränderungen im Magnetfeld, die durch die fetalen Herzströme bedingt sind (Lewis, 2003; van Wijngaarden, W J et al., 1996). Ebenso wie das fEKG zeichnet das fMKG die fetale Herzfrequenz von „Schlag-zu-Schlag“ auf und ermöglicht die morphologische Analyse der Herzzeitintervalle (Kähler et al., 2002; Peters et al., 2001). Die Signalqualität der Magnetkardiographie ist im Vergleich zum fetalen EKG sehr gut, da andere Filtermethoden angewandt werden und das fetale Signal zudem nicht durch die Vernix caseosa beeinflusst wird (Comani & Alleva, 2007; van Wijngaarden, W J et al., 1996).

Allerdings ist für die Durchführung der Messungen geschultes Personal und teures Equipment notwendig (Adam, 2012; Sameni & Clifford, 2010). Des Weiteren muss die Position des Fetus vor Beginn der Messungen zunächst mittels Ultraschall bestimmt werden (Comani & Alleva, 2007; Kähler et al., 2002). Aufgrund der Größe und Komplexität des Geräts sowie der Notwendigkeit von magnetisch abgeschirmten Räumlichkeiten sind zudem keine Langzeit-Messungen möglich (Lewis, 2003; Piéri et al., 2001).

Aufgrund der hohen Kosten hat sich die Magnetkardiographie bisher nicht als Routine-Methode in der Schwangerenvorsorge etabliert und ist bisher erst in wenigen Zentren in Deutschland verfügbar.

1.4 Zielsetzung

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, kann die fetale Herzfrequenzvariation Aufschluss über das Wohlbefinden des Fetus geben. Inwiefern die Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle Rückschlüsse auf den Zustand und das Wachstum des Fetus zulassen und welchen Einflussfaktoren sie unterliegen, ist weitgehend unklar. Um möglichst vielen angehenden Müttern eine Beurteilung der fetalen Herzaktion anhand von Herzfrequenzvariation und Herzzeitintervallen im Rahmen von Routineuntersuchungen anbieten zu können, sind hierfür kostengünstige, einfach zu handhabende und gleichzeitig möglichst genaue und verlässliche Untersuchungsmethoden erforderlich. In der vorliegenden Studie wurden hierzu das nicht-invasive fetale EKG und das CTG verwendet und auf ihre praktische Anwendbarkeit überprüft.

Um sicher einschätzen zu können, inwiefern bestimmte Veränderungen der Herzzeitintervalle oder der Herzfrequenzvariation als pathologisch gewertet werden können und nicht auch unter normalen Bedingungen auftreten, bedarf es zunächst der eindeutigen Bestimmung von Normwerten und der Untersuchung potentieller Einflussfaktoren.

Daher ist es das Ziel dieser Studie, mittels nicht-invasivem fetalen EKG Normwerte für die P QRS T Komplexe des fetalen EKG für jede Schwangerschaftswoche von 32+0 bis 41+0 zu bestimmen und verschiedene Einflussfaktoren auf die fetalen Herzzeitintervalle zu untersuchen. Dies soll zu einem besseren Verständnis der elektrophysiologischen Vorgänge im fetalen Herzen beitragen.

Darüber hinaus werden Normwerte für die beiden mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA) berechneten Parameter „mittlere Akzelerations- und mittlere Dezelerationskapazität“ (AAC und ADC) im dritten Trimenon erhoben. Auch hier werden maternale Einflussfaktoren auf die AAC und ADC untersucht, mit der Intention, weitere Einblicke in die Reifung des autonomen Nervensystems zu gewinnen.

Erst wenn präzise bestimmt werden kann, welche Werte der Herzzeitintervalle sowie der AAC und ADC als „normal“ bezeichnet werden, ist hierdurch eine adäquate Diagnostik und Einschätzung der klinischen Situation des Fetus möglich und der Weg hin zu einer kontinuierlich verbesserten Versorgung von Mutter und Kind geebnet.

2 Methodik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie. Geplant war bei jeweils 15 Schwangeren pro Schwangerschaftswoche (SSW) von der vollendeten 32+0 bis 41+0 SSW simultane CTG- und fEKG-Aufzeichnungen durchzuführen. Daher wurden im Zeitraum von September 2014 bis Mai 2015 bei insgesamt 149 schwangeren Frauen simultane CTGs und fEKGs aufgezeichnet. Die Studienteilnehmerinnen wurden im Rahmen der Geburtsanmeldung und routinemäßiger Schwangerenvorsorgeuntersuchungen in der Ambulanz der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar rekrutiert.

Es lagen folgenden Einschlusskriterien vor:

- Vorhandene Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahre
- Schwangerschaftsalter bekannt

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren:

- Bekannte fetale Herzrhythmusstörungen
- Einnahme von Antiarrhythmika
- Mehrlingsgravidität
- Chromosomenanomalien
- Fehlbildungen
- Amnioninfektionssyndrom

Die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar überprüfte die Studie und erteilte die Genehmigung zur Durchführung (Projektnummer 401/14). Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und die Einwilligung der Teilnehmerinnen lag bei jeder Aufzeichnung in Form einer mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung vor.

Das Gestationsalter wurde anhand der zuletzt stattgehabten Periode errechnet, mithilfe des Frühultraschalls verifiziert und gegebenenfalls korrigiert. Bei zwei Patientinnen wurden die CTG- und fEKG-Untersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft zweimal durchgeführt, bei allen anderen Frauen erfolgte nur jeweils eine Aufzeichnung. Die Untersuchung erfolgte in linker Halbseitenlage, um das Auftreten eines Vena-Cava-Kompressionssyndroms zu

vermeiden. Zudem wurden die Teilnehmerinnen aufgefordert, für die Dauer der Aufzeichnung eine möglichst bequeme Position einzunehmen, um potentielle Störfaktoren zu minimieren. Die Aufzeichnung erfolgte über einen Zeitraum von 40 Minuten, um sowohl Ruhe- als auch Aktivphasen des Fetus zu berücksichtigen.

2.1 Nicht-invasives fetales EKG

Das fetale Elektrokardiogramm wurde nicht-invasiv über die Bauchdecke der Mutter abgeleitet. Hierzu wurde das Gerät AN24™ der Firma Monica Healthcare Ltd. Nottingham, UK verwendet.

Das Monica AN24 ist ein kompaktes, kabelloses Gerät und kann ab der 20. Schwangerschaftswoche zur Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz, des fetalen und mütterlichen EKGs und der Wehentätigkeit angewandt werden (Arya et al., 2015).

Das fetale EKG erfasst die elektrische Aktivität des fetalen Herzens mit hoher Genauigkeit und ermöglicht eine „Schlag-zu-Schlag“ Analyse der fetalen Herzfrequenz. Während das Ultraschallsignal des CTGs nur eine indirekte Messung der Herzaktivität zulässt (Kiefer-Schmidt et al., 2012; Stingl et al., 2013), ermittelt das fEKG jede Kontraktion des Herzmuskels mit hoher Präzision und gibt zudem Aufschluss über die elektrophysiologischen Vorgänge im fetalen Herzen (Pervolaraki et al., 2014). Dies ermöglicht einerseits eine genauere Analyse der Herzfrequenzmuster und andererseits eine morphologische Analyse der Herzzeitintervalle (Andreotti et al., 2014; Clifford et al., 2014; Peters et al., 2001).

Für die Aufzeichnung des fetalen EKGs wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten eine möglichst bequeme Position einzunehmen, bei der die Bauchdecke entspannt ist und die über die Dauer der Aufzeichnung beibehalten werden kann.

Im Folgenden wurden 5 Elektroden nach standardisierten Vorgaben auf dem Bauch der Mutter angebracht. Um den Hautwiderstand als potentiellen Störfaktor des elektrischen Signals zu minimieren, wurde die Haut an den entsprechenden Stellen zunächst mittels Seife oder alkoholischer Desinfektion gereinigt. Im nächsten Schritt wurde die Haut mit einem dafür vorgesehenen Tape sanft angeraut und so von abgestorbenen Epithelzellen befreit. Die Anordnung der Elektroden erfolgte anhand der Vorgaben des Herstellers (Monica Healthcare Ltd, 2009) und wird exemplarisch in *Abbildung 1* gezeigt.

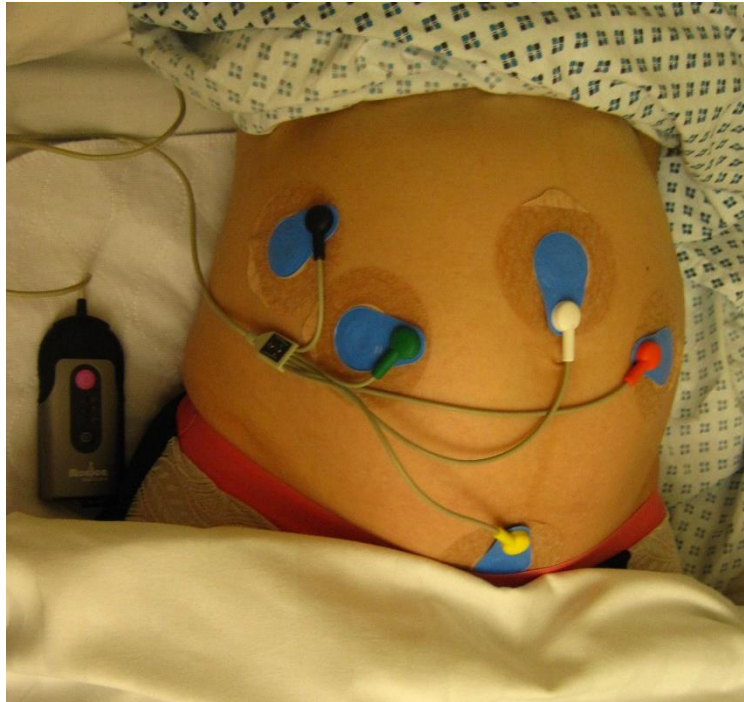


Abbildung 1 Platzierung der Elektroden auf dem Bauch der Mutter

Nachdem die Elektroden korrekt angebracht wurden und mit den Adaptern des Monica AN24 verbunden wurden, erfolgte eine automatische Impedanzmessung durch das Gerät. Bei unzureichendem Kontakt zwischen Elektrode und Bauchhaut wurde das Verfahren der Hautreinigung so lange wiederholt, bis das Monica Gerät ein weitgehend störfreies Signal anzeigte.

Anhand visueller Signale wurde auf dem Monica AN24 der Beginn der Messung angezeigt, sobald das mütterliche EKG detektiert worden war. Da dieses mit ca. 1 mV eine sehr viel höhere Spannung als das fetale EKG (ca. 10 bis 50 μ V) aufweist (Arya et al., 2015; Hayashi et al., 2009; Pardi et al., 1986) und die Analyse der fEKG-Daten erst nach der Aufzeichnung offline erfolgte, konnte eine zuverlässige Signalerkennung des fetalen EKGs während der Aufzeichnung nicht sichergestellt werden.

Piéri et al beschreibt, dass bei dieser Methode unabhängig vom Gestationsalter zum Teil überhaupt kein fetales EKG-Signal (100% Signalverlust) registriert werden kann (Piéri et al., 2001).

Nach Beendigung der Aufzeichnung wurden die Rohdaten per USB-Verbindung in das Softwareprogramm Monica DK importiert. Dieses Programm ermöglicht sowohl die Analyse der Herzfrequenz als auch die morphologische Auswertung der fEKGs.

Die Analyse der Herzfrequenz kann einerseits analog dem Algorithmus nach Dawes/Redman durch eine auf 3,75-Sekunden-Intervalle gemittelte Herzfrequenzanalyse entsprechend dem gewöhnlichen CTG erfolgen. Zudem besteht auch die Möglichkeit einer „beat-to-beat“-Analyse (Monica Healthcare Ltd, 2009).

2.1.1 Signalqualität

Die Signalqualität der einzelnen Aufzeichnungen mittels nicht-invasivem fEKG weist eine starke inter- und intraindividuelle Variation auf.

Einerseits zeigt sich eine Abhängigkeit der Signalqualität vom Gestationsalter. Von der 28. bis zur 35. SSW wurde in bisherigen Studien ein sehr niedriges Signal-Rausch-Verhältnis beschrieben (Lewis, 2003; Taylor, Myles J O et al., 2003). In diesem Zeitraum bildet die Vernix caseosa eine elektrisch isolierende Barriere für die Registrierung der elektrischen Aktivität des fetalen Herzens (Kähler et al., 2002; Wakai, Lenge, & Leuthold, 2000). Im Verlauf bilden sich zunehmend Lücken in der Vernix und gemäß der Theorie der „*preferred conduction pathways*“ wurde ab der 32. SSW eine zunehmend bessere Signalqualität beobachtet (Lewis, 2003; Sameni & Clifford, 2010; Stinstra & Peters, 2002).

Andererseits kann die Signalqualität auch innerhalb einer Aufzeichnung sehr stark variieren. Piéri et al erklärt dies durch eine Änderung der fetalen Position in utero in Bezug zu den Elektroden sowie durch mütterliche Bewegungen oder elektromyographische Störgeräusche (Piéri et al., 2001).

Um eine hohe Reliabilität der Analyse zu gewährleisten, gehen Signalanteile mit niedrigem Signal-Rausch-Verhältnis nicht in die Auswertung des Monica DK für die Bestimmung der Herzzeitintervalle mit ein.

Die Herzfrequenzanalyse des Monica Systems unterliegt hierzu folgenden Filterbedingungen (Dobbe, Lunshof, Boer, Wolf, & Grimbergen, 2001; Monica Healthcare Ltd, 2009):

- Alle 30-Minuten-Sequenzen, die weniger als 15 Minuten Datenmaterial enthalten, werden nicht analysiert
- Es werden nur Herzfrequenzwerte von 30 bis 200 Schlägen pro Minute berücksichtigt
- Diejenigen Schläge, die eine $>1,55$ Mal höhere oder $<0,6$ Mal niedrigere Herzfrequenz aufweisen als die durchschnittliche Herzfrequenz der drei vorangegangenen Schläge, werden von der Analyse ausgeschlossen
- Wenn mindestens eine Epoche innerhalb einer Minute als ungültig bewertet wird, wird die ganze Minute in der Analyse nicht berücksichtigt

2.1.2 Algorithmus zur Detektion des fetalen EKG-Signals

Beruhend auf der Tatsache, dass das nicht-invasive fetale EKG auf der Bauchdecke der Mutter jegliche Veränderungen im elektrischen Feld registriert und hierdurch die fetale Herzaktivität durch die mütterliche Herzaktivität überlagert wird, bedarf es zunächst einer präzisen Trennung des fetalen und des mütterlichen Signals (Andreotti et al., 2014; Liu et al., 2014; Rodrigues, 2014). Zudem müssen Artefakte und Störgeräusche zuverlässig entfernt werden und in einem letzten Schritt muss das fetale EKG-Signal verstärkt werden (Hasan et al., 2009).

Aufgrund der niedrigen Amplitude des fetalen Signals, der teils simultan auftretenden maternalen und fetalen QRS-Komplexe und der Überlagerung durch Artefakte stellt die exakte Separation des fetalen und mütterlichen Signals den technisch anspruchsvollsten Schritt zur Bestimmung der fetalen Herzaktivität dar (Clifford et al., 2014). Unter Einsatz von innovativen Methoden der Signalverarbeitung und der Kombination verschiedener Filtermethoden gelingt eine zunehmend präzise Signaldetektion.

Der Algorithmus zur Extraktion des fetalen Signals besteht aus folgenden vier Schritten (Piéri, Crowe, & Barrie, 1999):

1. Detektion der mütterlichen EKG-Komplexe
2. Subtraktion des mütterlichen Signals von den Rohdaten
3. Detektion der fetalen EKG-Komplexe und Bestimmung der RR-Intervalle
4. Nachbearbeitung des Signals

Im Falle des Monica DK werden für die Schritte 1-3 lineare Filtermethoden angewandt. Der Algorithmus wurde sowohl von Crowe et al (Crowe et al., 1996) als auch von Piéri et al beschrieben (Piéri et al., 1999) und wird in *Abbildung 2* dargestellt.

Zunächst wird ein Bandpassfilter angewandt, der nur Signale eines bestimmten Frequenzspektrums zulässt und somit einen Teil der Störgeräusche herausfiltert.

Im nächsten Schritt werden mittels eines *matched filters* die mütterlichen EKG-Komplexe detektiert. Hierbei wird das Rohsignal mit der Vorlage eines standardisierten mütterlichen EKG-Signals verglichen. Auf diese Weise kann die mütterliche Signalkomponente zuverlässig detektiert werden. Um auszuschließen, dass nach diesem Prozess nicht doch noch mütterliche Signalanteile an denjenigen Stellen vorhanden sind, an denen das fetale und das mütterliche Signal übereinandergelagert sind, werden diese kritischen Stellen vollständig entfernt. Auch wenn hierdurch fetale Komplexe verloren gehen, ist gewährleistet, dass das generierte EKG-Signal ausschließlich fetale Komponenten enthält.

Der dritte Schritt besteht in der erneuten Anwendung eines Bandpassfilters, der die fetale Herzaktivität unter Festlegung bestimmter Frequenzbereiche herausfiltert und auf diese Weise ein weiteres Mal von Artefakten bereinigt. (Crowe et al., 1996; Piéri et al., 1999)

Die Algorithmen zur Nachbearbeitung (Schritt 4) basieren auf Annahmen bezüglich häufiger Fehlerquellen bei der Detektion der RR-Intervalle, die infolge langjähriger Beobachtungen aufgestellt wurden. Zu einer fehlerhaften Extraktion des fetalen Signals kommt es bevorzugt in Bereichen mit einem niedrigen Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und in Abschnitten, in denen maternale EKG-Komplexe (mEKG) und fetale EKG-Komplexe (fEKG) sehr nah beieinanderliegen.

Zudem verursachen sowohl verlorene als auch fälschlicherweise zusätzlich detektierte Schläge charakteristische Veränderungen der Herzfrequenz, die mittels Interpolation und Unterdrückung einzelner Schläge korrigiert werden können. (Piéri et al., 1999)

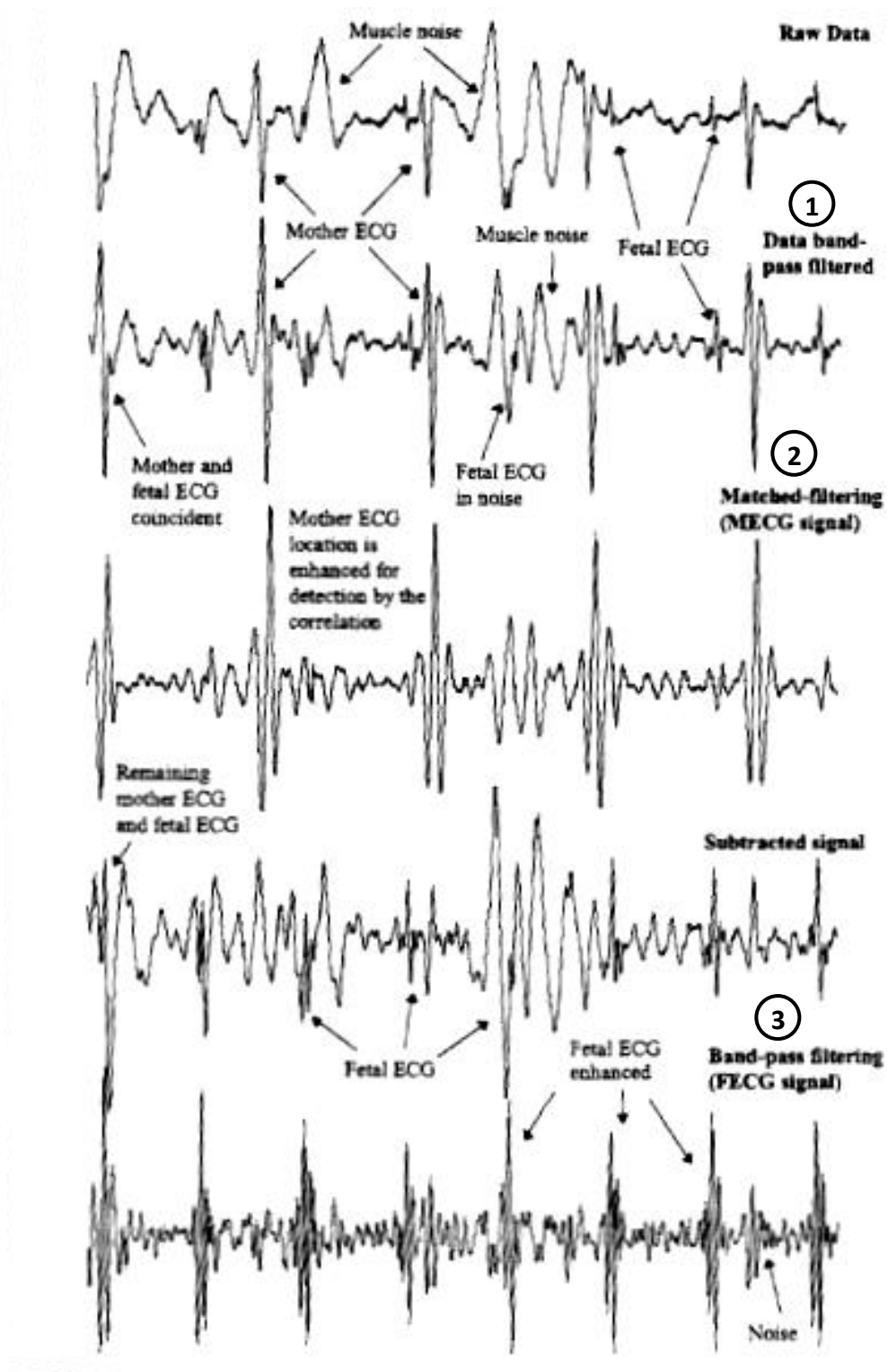


Abbildung 2 Algorithmus zur Detektion des fetalen EKG (Piéri, Crowe, & Barrie, 1999)

2.1.3 EKG Morphologie

Sobald die Herzfrequenzanalyse erfolgt ist und die fetalen Komplexe erfolgreich ermittelt wurden (s. *Abbildung 4*), kann nun die Morphologie des fetalen EKGs beurteilt werden (Monica Healthcare Ltd, 2009).

Das Monica AN24 registriert die fetale Herzaktivität in vier verschiedenen Signalkanälen. Die Kanäle 1 bis 3 dienen der Herzfrequenzanalyse (300Hz). Die Analyse der fEKG-Morphologie erfolgt anhand des Datenmaterials in Kanal 4, da dieser mit 900Hz das größte Frequenzspektrum aufweist (Monica Healthcare Ltd, 2009). Standardmäßig werden zur Darstellung der Morphologie 1000 Komplexe gemittelt.

Abbildung 3 zeigt exemplarisch einen über 1000 Schläge gemittelten fEKG Komplex des Monica DK. Während die Ausmessung des QRS-Komplexes in nahezu allen fEKGs problemlos möglich ist, erweist sich die präzise Bestimmung von Beginn und Ende der P-Welle und der T-Welle als weitaus schwieriger (Stinstra & Peters, 2002). Dies liegt unter anderem daran, dass die Baseline bei Bewegungen des Fetus und dadurch verursachten Veränderungen der Lage des fetalen Herzens zu den Elektroden erheblichen Schwankungen unterliegt.

Aus diesem Grund wurden drei unabhängige Messungen durchgeführt. Diejenigen fEKG-Komponenten, die keine klare morphologische Abgrenzung zeigten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

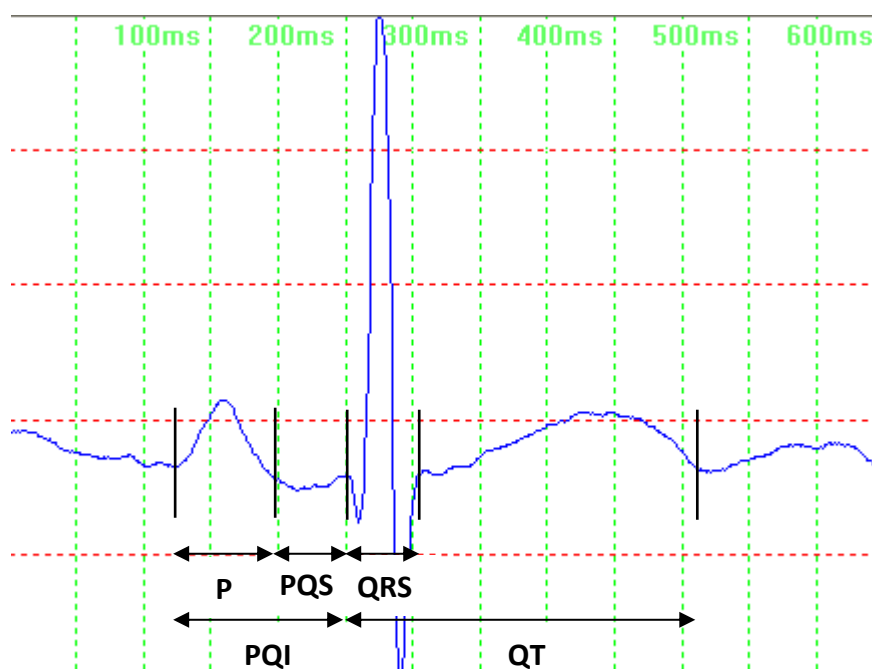


Abbildung 3 Exemplarische Ausmessung der Herzzeitintervalle von 1000 gemittelten Komplexen an einem Beispiel mit hoher Signalqualität (Bearbeitung eines Bildschirmfotos, Monica Healthcare Ltd, 2009) (P=P-Welle; PQS=PQ-Segment; PQI=PQ-Intervall; QRS=QRS-Komplex; QT=QT-Zeit)

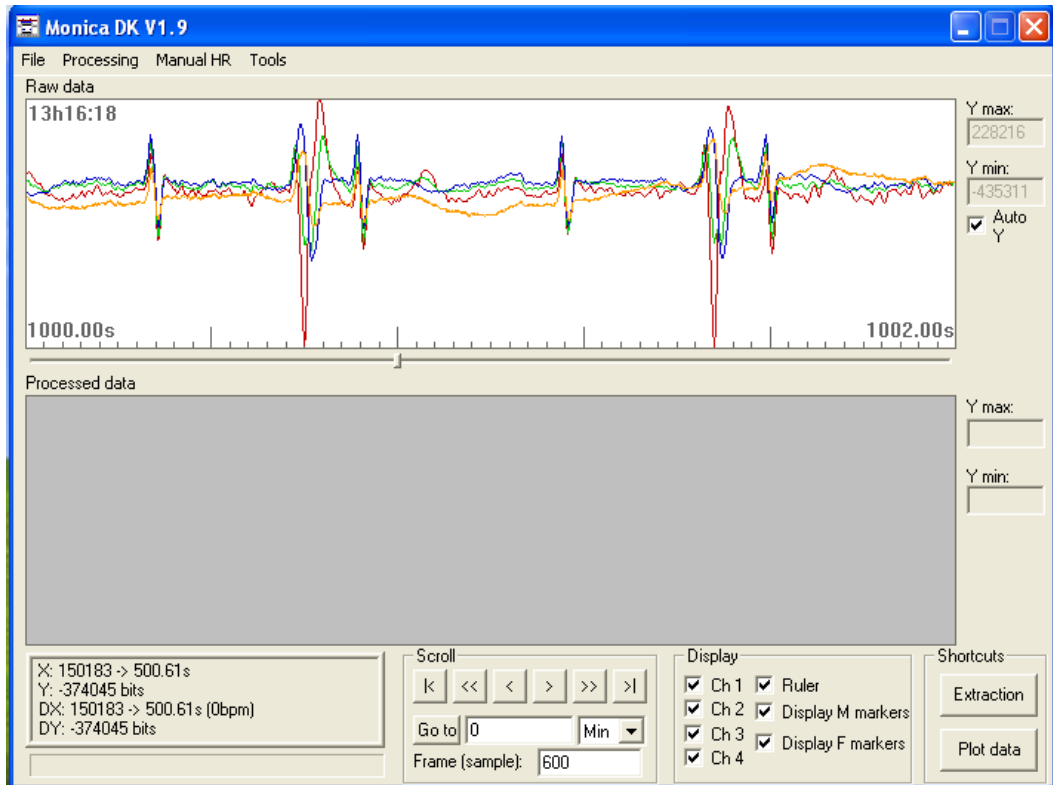


Abbildung 4 Extraktion der Rohdaten zur Ermittlung der fetalen QRS-Komplexe
 (Bildschirmfoto, Monica Healthcare Ltd, 2009)
 oben: Rohdaten einer 2 Sekunden-Sequenz in allen 4 Kanälen
 unten: extrahierte Daten mit Anzeige der fetalen Komplexe (rote Pfeile)

2.2 Kardiotokographie

Zeitgleich zur fEKG Aufzeichnung erfolgte die Aufzeichnung des CTGs mit dem Gerät Sonicaid Team Care (Huntleigh Healthcare Ltd., UK) des Klinikums rechts der Isar.

Um den potentiellen Einfluss unterschiedlicher fetaler Verhaltenszustände auf die Herzfrequenzvariation zu berücksichtigen, wurden die Aufzeichnungen über eine Dauer von 40 Minuten durchgeführt (Rooth et al., 1987). Gemäß den Untersuchungen von Nijhuis et al können ab der 32. Schwangerschaftswoche vier verschiedene Verhaltenszustände des Fetus unterschieden werden (Nijhuis, Prechtel, Martin, & Bots, 1982). Bei der Klassifikation spielt die Analyse von Herzfrequenzmustern und somit die Herzfrequenzvariation eine wichtige Rolle (Lange et al., 2005; Nijhuis et al., 1982). Ruhephasen, die als 1F klassifiziert werden, nehmen im Verlauf der Schwangerschaft zu und dauern durchschnittlich 14 bis 26 Minuten an, während die aktiven Phasen von kürzerer Dauer sind (Nijhuis et al., 1982). Dawes et al beschreibt zudem, dass bei einer Aufzeichnung von 30 Minuten mindestens eine Episode von 10 Minuten hoher Variation zu beobachten ist (Dawes et al., 1982).

Somit ist bei einer Aufzeichnungsdauer von 40 Minuten davon auszugehen, dass sowohl Ruhe- als auch Aktivphasen des Fetus in die Berechnung der Herzfrequenzvariation eingehen (Rooth et al., 1987).

Alle Aufzeichnungen der vorliegenden Studie fanden zwischen 8:00 Uhr und 18:00 Uhr statt. Einige Studien beobachteten Unterschiede in der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom zirkadianen Rhythmus (Muro et al., 1996; Sameni & Clifford, 2010). Allerdings wurden Veränderungen der Herzfrequenz lediglich im direkten Vergleich von Tag und Nacht festgestellt (Lange et al., 2005; Muro et al., 1996). Somit ist davon auszugehen, dass keine relevante Beeinflussung der Ergebnisse bezüglich des Zeitpunkts der Untersuchung im Tagesverlauf vorliegt.

Der durchschnittliche Signalverlust betrug $4,6 \pm 6$ %. Die Qualität der Messungen entspricht somit gemäß der S1-Leitlinie für die Anwendung des CTG während der Schwangerschaft den Kriterien einer Signalausfallrate von maximal 15%, welche für eine adäquate Auswertung der Daten gefordert wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

Die Analyse der CTGs erfolgte einerseits in Echtzeit anhand der Kriterien von Dawes/Redman und andererseits off-line mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA).

2.2.1 Analyse nach Dawes/Redman

Die computergestützte Auswertung der Herzfrequenzmuster nach Dawes/Redman dient der antepartalen Zustandsbeschreibung des Fetus (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013). Sie ist der visuellen Analyse überlegen, da sie eine objektive und präzise Bewertung der Herzfrequenzvariation ermöglicht (Dawes et al., 2014; Graatsma et al., 2009). Mittels des Parameters der Kurzzeitvariation (STV) werden auch visuell nicht detektierbare Fluktuationen der Herzfrequenz ermittelt (Dawes, Moulden, & Redman, 1996).

Für die Analyse der Herzfrequenz nach Dawes/Redman wird eine Minute einer CTG Aufzeichnung in 16 Epochen von jeweils 3,75 Sekunden Länge aufgeteilt (Street et al., 1991). Für jede dieser Epochen wird sowohl die durchschnittliche Herzfrequenz in Schlägen pro Minute als auch das Pulsintervall zwischen zwei Schlägen in Millisekunden aufgezeichnet (Dawes, Visser, Goodman, & Redman, 1981; Street et al., 1991). Dies entspricht sieben bis zehn fetalen Herzschlägen oder sechs bis neun Pulsintervallen pro Epoche (Lobmaier SM, 2012). Das mittlere Pulsintervall jeder Epoche geht in die Analyse ein und anhand der gemittelten Pulsintervalle wird die sogenannte Basallinie („baseline“) der Herzfrequenzkurve bestimmt (Dawes et al., 1992). Anhand der Basallinie wiederum können nun Akzelerationen und Dezelerationen identifiziert werden (Pardey, Moulden, & Redman, 2002; Street et al., 1991).

Im Verlauf der Schwangerschaft ist mit zunehmendem Gestationsalter eine Zunahme der Episoden mit niedriger und hoher Herzfrequenzvariation zu beobachten (Dawes et al., 1982). Als Parameter der Herzfrequenzvariation im Rahmen der Analyse nach Dawes/Redman dienen die Langzeitvariation LTV und die Kurzzeitvariation STV. Dezelerationen werden aus der Analyse ausgeschlossen. (Dawes, Visser, Goodman, & Redman, 1981; Street et al., 1991)

Berechnung der Langzeitvariation (LTV)

Für die Berechnung der Langzeitvariation LTV wird die Differenz zwischen dem minimalen und maximalen Wert der Epochen-Pulsintervalle für jede Minute bestimmt. Der gemittelte Wert

dieser Ein-Minuten-Differenzen über die gesamte Dauer der Aufzeichnung ergibt die Langzeitvariation. (Pardey et al., 2002; Street et al., 1991)

Berechnung der Kurzzeitvariation (STV)

Für die Berechnung der STV wird zunächst die Differenz der Pulsintervalle der jeweils benachbarten Epochen bestimmt, die sogenannte „Epoche-zu-Epoche“-Variation. Die Pulsintervallunterschiede der einzelnen Epochen werden dann über eine Minute gemittelt. Im nächsten Schritt wird der Mittelwert der Ein-Minuten-Werte über die gesamte CTG-Aufzeichnungsdauer berechnet. Dieser beschreibt die Kurzzeitvariation STV in ms. (Dawes et al., 1992; Pardey et al., 2002; Street et al., 1991).

Mithilfe der STV kann sowohl eine Aussage über das fetale Wohlbefinden als auch über das Geburtsergebnis getroffen werden (Dawes et al., 1992). Eine niedrige Kurzzeitvariation ist mit dem Auftreten einer metabolischen Azidose und auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des intrauterinen Fruchttods assoziiert. Eine Kurzzeitvariation von unter 4 ms wird hierbei als pathologisches Herzfrequenzmuster bewertet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013; Dawes et al., 1996) und mit einem intrauterinen Fruchttod ist bei einer STV <3 ms zu rechnen (Dawes et al., 1992). Dawes et al konnte zeigen, dass eine erniedrigte STV gefährdete Feten mit einer höheren Genauigkeit detektiert als umbilikale Dopplersignale (Dawes et al., 1992).

Die Herzfrequenzvariation als Parameter des fetalen Wohlbefindens wird gemäß der Kriterien nach Dawes/Redman dann als „normal“ bewertet, wenn mindestens eine Episode hoher Variation registriert wurde (Dawes et al., 1996). Des Weiteren werden die Abwesenheit tiefer Dezelerationen und sinusoidaler Herzfrequenzmuster und das Vorhandensein fetaler Bewegungen und Akzelerationen als Zeichen fetalen Wohlbefindens eingestuft (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013; Dawes et al., 1992).

Nach 10 Minuten Aufzeichnungsdauer wird das Herzfrequenzmuster erstmalig anhand der genannten Kriterien analysiert. Im Folgenden werden die Kurzzeitvariation, die Episoden niedriger und hoher Variation, die Anzahl der Akzelerationen und Dezelerationen sowie der Kindsbewegungen alle 2 Minuten erneut berechnet und aktualisiert (Dawes et al., 1996).

2.2.2 Analyse mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung PRSA

Neben der Echtzeitanalyse nach Dawes/Redman wurden die Rohdaten der CTG-Aufzeichnungen mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA) ausgewertet.

Die phasengleichgerichtete Signalmittelung ist eine Methode zur Analyse von periodischen Biosignalen in dynamischen Systemen (Bauer, Barthel, Müller, Kantelhardt, & Schmidt, 2009; Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006). Hierzu zählt auch die Analyse der Herzfrequenzvariation. Biosignale sind in der Regel diversen Störfaktoren ausgesetzt sind, die zu einer Desynchronisation der Oszillationen und somit zu einem quasi-periodischen Signal führen (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006). Mithilfe der PRSA können quasi-periodische Schwingungen unter Elimination von Artefakten, Signalrauschen und un stetigen Signalabschnitten mit hoher Genauigkeit ermittelt werden (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006; Huhn et al., 2011).

Für die PRSA Analyse werden periodische und quasi-periodische Anteile des CTG-Signals detektiert und diejenigen Zeitintervalle aufeinanderfolgender Herzschläge, die bestimmte Kriterien erfüllen, übereinandergelegt und synchronisiert (Bauer et al., 2006). Hierbei können Signalanteile, die mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz assoziiert sind und Signalanteile in Assoziation mit einer Entschleunigung der Herzfrequenz getrennt voneinander bewertet werden. Erstere werden mittels der mittleren Akzelerationskapazität (average acceleration capacity, AAC) und letztere mittels der Dezelerationskapazität (average deceleration capacity, ADC) quantifiziert (Bauer et al., 2006; Huhn et al., 2011). Diese beiden Bezeichnungen können missverständlich sein, da es sich hierbei nicht um Akzelerationen bzw. Dezelerationen im engeren Sinne handelt (Anstieg bzw. Abfall der Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge pro Minute oder einer Dauer von mehr als 15 Sekunden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013)), sondern vielmehr um Phasen mit einer Beschleunigung oder Verlangsamung der Herzfrequenz (Fanelli, Magenes, Campanile, & Signorini, 2013).

Eine Beschleunigung der Herzfrequenz ist physiologisch gesehen eher dem sympathischen Nervensystem zuzuordnen, während eine Abnahme der Herzfrequenz eher auf parasympathische Einflüsse zurückzuführen ist (Assali et al., 1977; Hoyer, Nowack et al., 2013;

Schneider et al., 2009; Wallwitz et al., 2012). Dennoch kann man nicht davon ausgehen, dass die AAC als Maß der sympathischen Aktivität anzusehen ist und die ADC die vagalen Herzfrequenzmodulationen widerspiegelt. Für eine getrennte Beurteilung von Sympathikus und Parasympathikus müsste man den Verlauf von AAC und ADC zunächst im Tierversuch analog Jensen et al nach chemischer Sympathektomie sowie nach Vagotomie untersuchen (Jensen et al., 2009). Nichtsdestotrotz basieren die komplexen Regulationsmechanismen des autonomen Nervensystems auf einem Zusammenspiel sympathischer und parasympathischer Einflüsse, weshalb auch eine separate Erfassung der sympathischen und parasympathischen Aktivität die Komplexität der autonomen Regulation womöglich nicht ausreichend erklären kann.

Während in der Erwachsenenkardiologie die Dezelerationskapazität als wichtiger Vorhersagewert bezüglich der Langzeitsterblichkeit nach Myokardinfarkt einen hohen Stellenwert besitzt (Bauer et al., 2006), hat sich in der Pränataldiagnostik die mittlere Akzelerationskapazität als relevanter Parameter zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität und zur Überwachung wachstumsrestringierter Feten erwiesen (Huhn et al., 2011; Lobmaier SM, 2012). Die AAC zeigte sich in vorherigen Studien bei der Abgrenzung normaler Feten von gefährdeten Feten der Kurzzeitvariation STV überlegen (Fanelli et al., 2013; Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

Die Bestimmung der AAC und ADC mittels PRSA erfolgt in sechs Schritten:

1. Definition der Filtereigenschaften
2. Auswahl der Ankerpunkte
3. Definition der Tachogramme
4. Phasengleichrichtung
5. Signalmittelung
6. Quantifizierung des Parameters (AAC/ADC)

Eine genaue Beschreibung der Analyse wird in *Abbildung 5* dargestellt. (Bauer et al., 2006)

Für die Berechnung der AAC und ADC wird zunächst eine Filterlänge T (in Sekunden) gewählt. Der Ultraschallsender/-empfänger des CTG arbeitet in der Regel mit 4Hz, wobei vier Mal pro Sekunde eine Herzfrequenz detektiert wird (Lobmaier SM, 2012). $T=10$ Sekunden (s) wurde in einigen vorherigen Studien als optimale Filterlänge bewertet (Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2016). Zudem wurde eine Fensterlänge $L=100$ s definiert. Somit umfasst ein Tachogramm ein Zeitintervall von $2L=200$ s (Lobmaier et al., 2016). Bezüglich der verwendeten Filtereinstellungen muss berücksichtigt werden, dass es in einigen Publikationen unzureichende oder auch falsche Angaben zur Einheit - ob samples oder Sekunden- gab. Eine genaue Erläuterung und Einordnung der in bisherigen Studien verwendeten Filtereinstellungen erfolgt in Abschnitt 4.2.5.

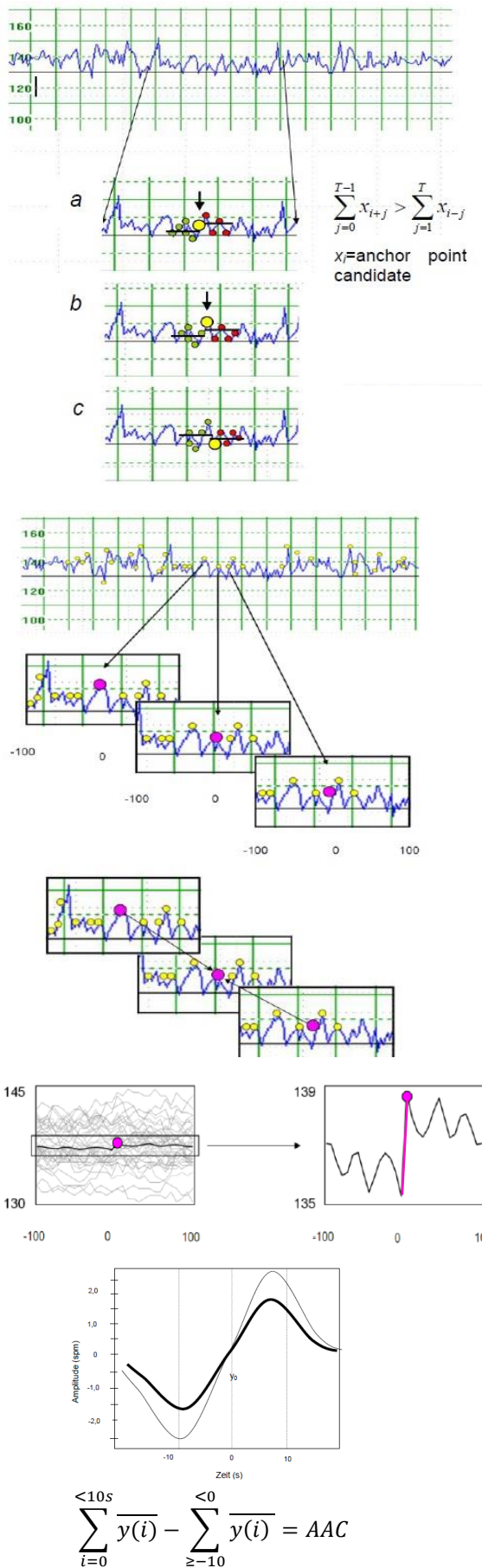


Abbildung 5 Beschreibung der phasengleichgerichteten Signalmittelung PRSA zur Berechnung der Akzelerationskapazität (Bauer et al., 2006; Lobmaier et al., 2012)

Step 1 – Definition der Filtereigenschaften

In einem ersten Schritt wird die Filterlänge T bestimmt. Diese beschreibt das Zeitintervall vor und nach einem potentiellen Ankerpunkt, das in die Analyse mit eingeht (schwarzer Balken). Zur Berechnung der AAC wurde in den meisten Studien der TUM eine Filterlänge von T=10 Sekunden (s) als optimal bewertet.

Step 2 – Auswahl der Ankerpunkte

T Herzfrequenzwerte nach einem potentiellen Ankerpunkt x_i werden mit T Werten vor dem Ankerpunktkandidaten verglichen und zur Bestimmung der AAC auf einen Herzfrequenzanstieg überprüft. Ein Ankerpunkt wird an all jenen Stellen der Herzfrequenzkurve gesetzt, die eine Herzfrequenzzunahme aufweisen. Um Artefakte auszuschließen werden lediglich Herzfrequenzanstiege <5% berücksichtigt.

Step 3 – Definition der Tachogramme

Um jeden Ankerpunkt herum wird ein Zeitfenster der Länge 2L definiert. Der meist verwendete Wert hierfür beträgt 2L=200 s. Das entspricht einer Fensterlänge L von jeweils 100 s vor und nach einem Ankerpunkt. Da die Ankerpunkte sehr nah aufeinander folgen können, überlappen die Tachogramme in der Regel.

Step 4 – Phasengleichrichtung

Im Folgenden werden alle ermittelten Tachogramme übereinander gelagert und so ausgerichtet, dass die Ankerpunkte sich jeweils in der Mitte befinden.

Step 5 - Signalmittelung

Im nächsten Schritt werden die einzelnen Tachogramme gemittelt. Hierdurch bleiben lediglich periodische und quasi-periodische Signalanteile erhalten, die eine Herzfrequenzzunahme aufweisen. Diese ergeben die PRSA Kurve.

Step 6 – Quantifizierung der AAC

Zur Quantifizierung der AAC wird die zentrale Amplitude C(S) berechnet (pinke Markierung). S definiert die Zeitachse und beträgt 10 Sekunden. C(S) ist die Differenz aller Mittelwerte S=10 vor und S=10 nach dem Ankerpunkt. Die zentrale Amplitude entspricht der Kapazität des fetalen Herzens zu beschleunigen.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS (Version 22.0) für Windows 10 verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert und Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand, Minimum und Maximum sowie absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Zur weiteren Analyse wurden sowohl die Parameter der Herzfrequenzvariation als auch die einzelnen Herzzeitintervalle auf Normalverteilung geprüft. Dies erfolgte anhand der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung. Insofern eine Normalverteilung gegeben war, wurde zum Vergleich zweier Gruppen der T-Test für die Mittelwertgleichheit gepaarter Stichproben angewandt. Zusammenhänge zweier Merkmale wurden mittels einer Regressionsgeraden graphisch dargestellt. Zusätzlich wurde bei intervallskalierten Merkmalen der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei ordinalskalierten Merkmalen der Korrelationskoeffizient nach Spearman, bei nominalskalierten dichotomen Merkmalen die punktbiseriale Korrelation und bei nominalskalierten Gruppierungsvariablen mit mehr als zwei Ausprägungen das Zusammenhangsmaß Eta jeweils mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant und mit einem Signifikanzniveau von $<0,01$ als statistisch hoch signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 149 Patientinnen von 32 bis 41 Schwangerschaftswochen in die Studie eingeschlossen (32+2 bis 41+0). Die Messungen wurden an durchschnittlich 17 Patientinnen (15-18) pro Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die gleichmäßige Verteilung über den Verlauf der Schwangerschaft erlaubt eine Beurteilung der Abhängigkeit der gemessenen Parameter vom Gestationsalter der Mutter (s. *Abbildung 6*).

3.1.1 Schwangerschaftsverlauf

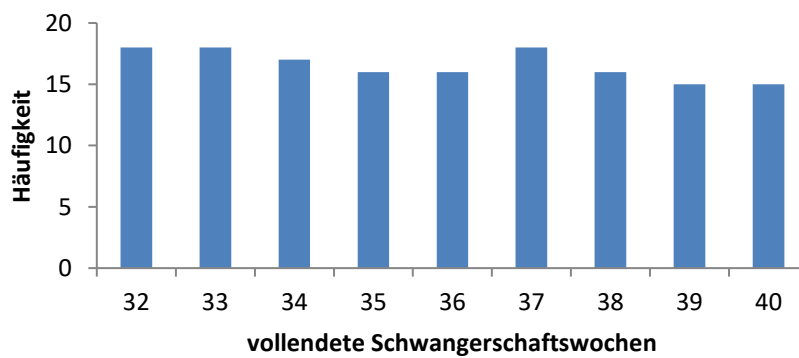


Abbildung 6 Anzahl der Studienteilnehmerinnen je SSW

Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Frauen zum Zeitpunkt der Messungen lag bei 33 Jahren (von 19 bis 46 Jahre). 60% der Schwangeren waren Erstgebärende. 9 Feten (6%) wiesen im letzten Ultraschallbefund ein Schätzwicht zwischen der 3. und 10. Perzentile auf (small for gestational age, SGA). Bei keinem der Feten lag ein auffälliger Dopplerbefund bzw. ein Schätzwicht unterhalb der 3. Perzentile vor, was laut SGA-IUGR Protokoll des Klinikums rechts der Isar (Stand 03/16) einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) entspräche.

43% der Studienteilnehmerinnen nahmen täglich Magnesiumpräparate von durchschnittlich 370 mg pro Tag (150mg bis 1200mg) ein. Die häufigsten angegebenen Gründe für die orale Substitution von Magnesium waren Wadenkrämpfe, Kontraktionen der Gebärmutter in Form einer Verhärtung des Bauches oder Ziehen in der Leiste, auf Empfehlung des betreuenden Gynäkologen zur Nahrungsergänzung, beginnende Verkürzung der Cervix oder zur Vorbeugung vorzeitiger Wehen.

Wadenkrämpfe	51%
Verhärtung oder Ziehen im Bauch	33%
Nahrungsergänzung auf Empfehlung des Gynäkologen	24%
Verkürzung der Cervix	11%
Vorbeugung vorzeitiger Wehen	6%

Tabelle 1 Gründe für die Magnesium-Substitution

Bei 15% der Schwangeren erfolgte aufgrund einer Hypothyreose in der Vorgeschichte oder einer Erstmanifestation in der Schwangerschaft eine hochnormale Einstellung der Schilddrüsenwerte mittels L-Thyroxin ($75\pm 42\mu\text{g}$). Bei Durchführung der Messungen befanden sich alle Patientinnen in einer euthyreotischen Stoffwechsellage, was anhand zeitnah bestimmter TSH-Werte sichergestellt wurde.

Sieben Frauen gaben an, während der Schwangerschaft zu rauchen. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft wurde von allen Studienteilnehmerinnen verneint. Der sozioökonomische Status wurde anhand des höchsten beruflichen Bildungsabschlusses beurteilt. Hierbei wiesen 12% der Frauen ein niedriges Bildungsniveau auf.

An Begleiterkrankungen bestand bei 5 Frauen eine Gerinnungsstörung, bei 2 Frauen eine nicht-medikamentös behandelte Depression und bei jeweils einer Patientin eine Multiple Sklerose und eine β -Thalassämie. Bei keiner der Schwangeren war eine Schwangerschaftskomplikation in Form eines Gestationsdiabetes, Hypertonus oder einer Plazentainsuffizienz diagnostiziert worden.

3.1.2 Geburtsoutcome

Bei 146 Patientinnen konnten Daten bezüglich des Geburtsverlaufs und der kindlichen Daten erhoben werden. Bei drei der Patientinnen, welche extern entbunden wurden, konnten die Geburtsdaten nachträglich nicht ermittelt werden.

Das mittlere Gestationsalter bei Entbindung betrug $40+0$ SSW ($37+1$ bis $42+0$). Es gab keine frühgeburtliche Entbindung. Die Sectiorate betrug 37%, der APGAR-Wert nach 5 Minuten war bei 3% der Neugeborenen unter 7 und das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 3370g. 12 Feten zeigten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Die unmittelbar vor der Geburt erhobenen Doppler-Werte waren bei allen untersuchten Feten unauffällig und keiner

der Feten hatte ein Schätzwert unterhalb der 3. Perzentile, weshalb bei diesen Feten nicht von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion auszugehen ist (Figueras & Gratacós, 2014).

Mit einem Anteil an SGA-Neugeborenen von 8% befand sich in unserer Studiengruppe letztlich ein geringerer Anteil an Neugeborenen <10. Perzentile als in Outcome-Studien mit weitaus größeren Studienpopulationen. Rochow et al ermittelten in einer Population von über einer Milliarde Neugeborener einen SGA-Anteil von 12% (Rochow, Raja, Straube, & Voigt, 2012) und Schneider et al fanden bei 174.000 Geburten unter den weiblichen Neugeborenen 12,5% und unter den männlichen Neugeborenen 7,4% SGA (Schneider et al., 2015).

In Zusammenschau der genannten Merkmale kann das untersuchte Patientenkollektiv als Stichprobe eines Normkollektivs von schwangeren Frauen im dritten Trimenon betrachtet werden.

Maternale Charakteristika		
Gravida	M (Min; Max)	2 (1; 6)
Nullipara	Anzahl (%)	90 (60%)
Multipara	Anzahl (%)	59 (40%)
Z.n. Abort	Anzahl (%)	40 (27%)
Künstliche Befruchtung (ICSI, IVF)	Anzahl (%)	7 (5%)
Alter [Jahre]	M (Min; Max)	33 (19; 46)
BMI [kg/m ²]	M (Min; Max)	22 (17,4; 40,7)
Rauchen	Anzahl (%)	7 (5%)
Alkohol	Anzahl (%)	0 (0%)
Medikamenteneinnahme		
<i>Magnesium</i>	Anzahl (%)	63 (42%)
<i>L-Thyroxin</i>	Anzahl (%)	22 (15%)
<i>Eisen</i>	Anzahl (%)	47 (32%)
<i>Heparinderivat, ASS</i>	Anzahl (%)	6 (4%)
Begleiterkrankungen		
<i>Arterieller Hypertonus</i>	Anzahl (%)	0 (0%)
<i>Gerinnungsstörung (Anti-Phospholipid-AK, Faktor V-Leiden u.a.)</i>	Anzahl (%)	5 (3%)
<i>Multiple Sklerose (nicht medikamentös behandelt)</i>	Anzahl (%)	1 (0,7%)
<i>Depression (nicht medikamentös behandelt)</i>	Anzahl (%)	2 (1,3%)
Ethnizität		
<i>Kaukasisch</i>	Anzahl (%)	136 (91%)
<i>Sonstige (China, Irak, Vietnam, Nigeria u.a.)</i>	Anzahl (%)	13 (9%)
Sozioökonomischer Status (Schulabschluss)		
<i>Niedrig</i>	Anzahl (%)	18 (12%)
<i>Mittel</i>	Anzahl (%)	21 (14%)
<i>Hoch</i>	Anzahl (%)	109 (74%)
Geburtscharakteristika		
Gestationsalter bei Entbindung [SSW]	M (Min; Max)	40+0 (37+1 bis 42+0)
Frühgeburten	Anzahl (%)	0 (0%)
Weibliches Geschlecht	Anzahl (%)	84 (58%)
Geburtsgewicht [g]	M (Min; Max)	3370 (2310;4720)
Geburtsgewicht < 10. Perzentile	Anzahl (%)	12 (8%)
Apgar 5 Min <7	Anzahl (%)	5 (3%)
Arterieller Nabelschnur pH Wert	MW (SD)	7,26 (0,08)
Entbindungsmodus		
Spontangeburt	Anzahl (%)	82 (56%)
Primäre Sectio	Anzahl (%)	24 (16%)
<i>Z.n. Sectio oder Wunschsectio</i>	Anzahl (%)	15 (63%)
<i>Lageanomalie</i>	Anzahl (%)	8 (33%)
<i>Pathologisches CTG</i>	Anzahl (%)	2 (8%)
<i>Andere (V.a. Makrosomie, Plazenta praevia)</i>	Anzahl (%)	3 (13%)

Ergebnisse

Sekundäre Sectio	Anzahl (%)	30 (21%)
<i>Geburtsstillstand</i>	Anzahl (%)	20 (67%)
<i>Pathologisches CTG</i>	Anzahl (%)	6 (20%)
<i>V.a. Amnioninfektionssyndrom</i>	Anzahl (%)	5 (17%)
<i>Lage-/oder Einstellungsanomalien</i>	Anzahl (%)	8 (27%)
Vakuumextraktion	Anzahl (%)	10 (7%)

Tabelle 2 Maternale Charakteristika und Geburtscharakteristika
(M=Median; Min=Minimaler Wert; Max=Maximaler Wert; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung)

3.2 Herzzeitintervalle

Mittels nicht-invasivem fetalem EKG wurden die Herzzeitintervalle der Feten bestimmt (s. *Tabelle 4*). Nach eingehender Schulung wurde die Dauer der einzelnen Intervalle in drei aufeinander folgenden unabhängigen Messungen mithilfe der Software Monica DK per Mausclick ermittelt. Zur Überprüfung der Messgenauigkeit wurde die Intra-Rater-Variabilität mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten ICC berechnet. Mit einem durchschnittlichen Wert von 0,96 ist eine sehr hohe Übereinstimmung der einzelnen Messungen gegeben.

Bei der Auswertung der Herzzeitintervalle wurden lediglich diejenigen fetalen EKGs berücksichtigt, die

- 1) mindestens 2000 Schläge erfolgreich aufzeichneten und
- 2) eine erfolgreiche Signalerkennung in mindestens 70% der Aufzeichnungszeit (Global Loss <30%) aufwiesen und
- 3) in der Monica-Analyse einen Signalverlust (Analysis Loss) von weniger als 50% zeigten

Hierdurch ist gewährleistet, dass fEKGs mit unzureichender Signalqualität nicht in die Auswertung mit eingehen, da eine präzise Detektion der fetalen QRS-Peaks Voraussetzung für die weitere morphologische fEKG-Analyse ist (Andreotti et al., 2014). Die Messung der Herzzeitintervalle erfolgte anhand 1000 gemittelter Komplexe. Durch die Auswahl einer hohen Anzahl von gemittelten Komplexen kann das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal Noise Ratio SNR) verbessert werden (Stinstra et al., 2002). Der Anteil der fEKGs mit erfolgreicher Detektion der einzelnen Herzzeitintervalle nahm in Übereinstimmung mit den Daten vorheriger Studien im Verlauf der Schwangerschaft zu (Chia et al., 2005; Taylor, Myles J O et al., 2003). Dies ist womöglich durch eine Zunahme der myokardialen Muskelmasse mit fortschreitendem Wachstum des Fetus zu erklären (Chia et al., 2005). Eine Zunahme des fetalen Wachstums führt zudem zur Entstehung von Lücken im Bereich der Vernix caseosa (Chia et al., 2005). Aufgrund dieser Aussparungen der Vernix und aufgrund der Tatsache, dass die Vernix caseosa sich ab der 37. SSW zunehmend auflöst, kann das elektrische Signal des fetalen Herzens mit zunehmender Signalstärke aufgezeichnet werden (Oostendorp, van Oosterom, & Jongasma, 1989; Sameni & Clifford, 2010).

Während der QRS-Komplex in nahezu allen fEKGs, die nicht aufgrund eines zu hohen Signalverlusts ausgeschlossen wurden, deutlich zu erkennen war, gestaltete sich die eindeutige Bestimmung des QT-Intervalls mit einem Anteil erfolgreicher Messungen von durchschnittlich 46% als besonders schwierig. Dies wurde bereits von anderen Forschungsgruppen beobachtet und auf die niedrige Amplitude der T-Welle zurückgeführt (Kähler et al., 2002; Kiefer-Schmidt et al., 2012; Menendez et al., 2000; Taylor, Myles J O et al., 2003; van Leeuwen, Lange, Klein, Geue, & Grönemeyer, 2004). Zudem unterliegt die Bestimmung von Beginn und Ende der T-Welle einer hohen Ungenauigkeit (Stingl et al., 2013; Stinstra et al., 2002). Mit Fortschreiten der Schwangerschaft war eine Zunahme der QT-Detektionsrate von 28% in der 32. SSW auf 67% in der 39. SSW zu verzeichnen.

SSW	n	Global Loss < 30%	P	PQI	PQS	QRS	QT	QTc
gesamt	149	79%	77%	77%	77%	79%	46%	46%
32	18	44%	44%	44%	44%	44%	28%	28%
33	18	83%	83%	83%	83%	83%	33%	33%
34	17	76%	76%	76%	76%	76%	18%	18%
35	16	75%	69%	69%	69%	75%	50%	50%
36	16	75%	75%	75%	75%	75%	50%	50%
37	18	83%	78%	78%	78%	83%	67%	67%
38	16	88%	88%	88%	88%	88%	56%	56%
39	15	93%	93%	93%	93%	93%	67%	67%
40	15	93%	87%	87%	87%	93%	53%	53%

Tabelle 3 Detektionsraten der Herzzeitintervalle / Global Loss <30 %

3.2.1 Veränderungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Mit Fortschreiten der Schwangerschaft zeigte sich im fetalen EKG eine Zunahme der Dauer der Vorhoferregung. Während die P-Welle in der vollendeten 32. SSW eine mittlere Dauer von 51ms (51 ± 6 ms) beträgt, nimmt diese in der vollendeten 40. SSW einen Wert von 56ms (56 ± 7 ms) an. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $R=0,2$ ($p<0,05$). Somit zeigt sich in diesem Zeitraum ein signifikanter, wenn auch schwacher Anstieg in der Dauer der Vorhoferregung.

Das PQ-Intervall und das PQ-Segment weisen keine signifikante Veränderung in Abhängigkeit vom Gestationsalter auf. Der Mittelwert des PQ-Intervalls beträgt 108ms (108 ± 15 ms) und der Mittelwert des PQ-Segments 54ms (54 ± 13 ms). Auch der QRS-Komplex mit einer mittleren Dauer von 50ms (50 ± 6 ms) zeigt mit einem Korrelationskoeffizienten $R=0,04$ keine Veränderung im Verlauf der Spätschwangerschaft.

Sowohl die QT-Zeit als auch die QTc-Zeit weisen keine signifikante Korrelation mit zunehmendem Fortschreiten der Schwangerschaft auf. Die mittlere Dauer der Erregungsrückbildung beträgt 251 ± 22 ms, während die frequenzkorrigierte QTc-Zeit eine Dauer von durchschnittlich 380 ± 31 ms aufweist.

GA	P-Welle		PQ-Intervall		PQ-Segment		QRS-Komplex		QT-Zeit		QTc-Zeit	
	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean
32	8	51±6	8	107±11	8	57±10	8	50±7	5	249±33	5	376±45
33	15	50±7	15	102±7	15	53±10	15	51±5	5	259±19	5	395±22
34	13	55±11	13	112±24	13	57±17	13	49±8	3	252±20	3	390±28
35	11	55±9	11	106±15	11	52±16	12	51±7	8	258±18	8	389±28
36	12	55±9	12	110±12	12	56±12	12	50±6	8	255±23	8	384±39
37	14	57±12	14	108±21	14	52±14	15	51±4	12	244±15	12	371±22
38	14	52±7	14	105±15	14	53±13	14	51±6	9	260±26	9	392±33
39	14	58±10	14	113±16	14	54±17	14	50±6	10	241±26	10	367±32
40	13	55±7	13	107±8	13	51±9	14	51±6	8	249±16	8	369±28

Tabelle 4 Normwerte der fetalen Herzzeitintervalle in ms: Mittelwerte und Standardabweichung, GA in vollendeten SSW

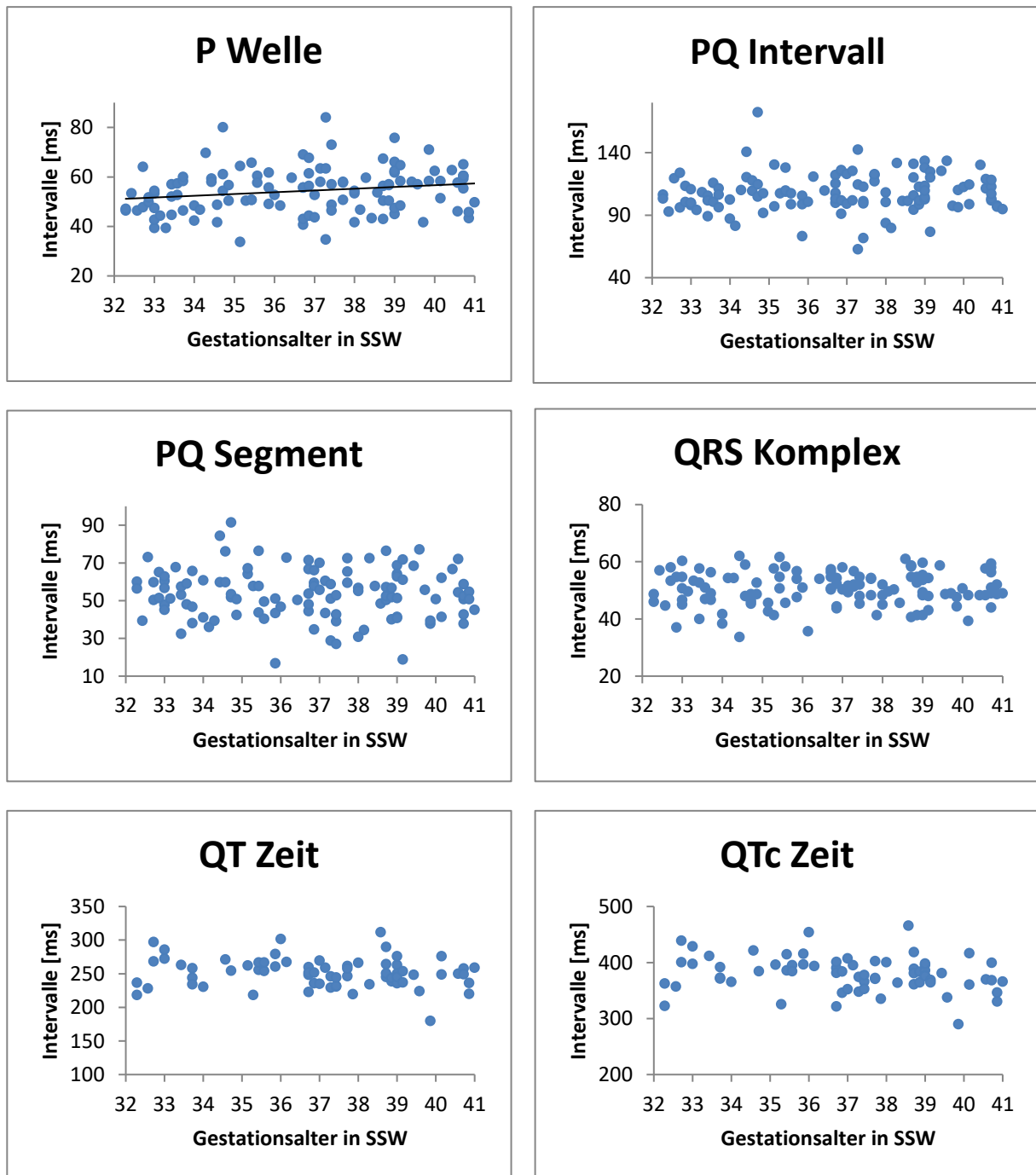


Abbildung 7 Korrelation der Herzzeitintervalle mit zunehmendem Gestationsalter

CTI	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Signifikanzniveau ($p < 0,05^*$)	95% Konfidenzintervall
P-Welle	0,2	0,04*	0,02; 0,37
PQ-Intervall	0,07	0,43	-0,11; 0,25
PQ-Segment	0,06	0,49	-0,12; 0,24
QRS-Komplex	0,05	0,58	-0,13; 0,23
QT-Zeit	-0,15	0,23	-0,007; 0,44
QTc-Zeit	-0,21	0,08	-0,03; 0,43

Tabelle 5 Stärke der Korrelation der Herzzeitintervalle (CTI) mit dem Gestationsalter

3.2.2 Weitere Einflussfaktoren

Anhand der in dieser Studie vorliegenden Daten wurde keine Korrelation der einzelnen Herzzeitintervalle mit dem Geburtsgewicht beobachtet. Zu diesem Ergebnis kamen auch bisherige Studien (Murray, 1986; van Leeuwen et al., 2004), während andere Forschungsgruppen einen Zusammenhang zwischen der Dauer des QRS-Komplexes und dem Geburtsgewicht feststellten (Brambati & Pardi, 1980; Chia et al., 2005; van Wijngaarden, W J et al., 1996).

Es wurde kein signifikanter Unterschied der Dauer der P-Welle und des QRS-Komplexes in Abhängigkeit vom Geschlecht der Feten beobachtet, jedoch zeigten die weiblichen Feten minimal niedrigere Zeitintervalle der einzelnen Komponenten als die männlichen Feten. Dieser Zusammenhang wurde auch von Brambati et al (Brambati & Pardi, 1980) und van Leeuwen et al (van Leeuwen et al., 2004) festgestellt. In den von uns erhobenen Daten unterschied sich das mittlere Geburtsgewicht der weiblichen Feten mit 3319 ± 360 g signifikant von dem der männlichen Feten mit 3615 ± 776 g ($p < 0,05$).

3.2.3 Subgruppenanalyse Magnesium

Da 42% der rekrutierten Patientinnen zum Zeitpunkt der Messungen Magnesiumpräparate einnahmen (s. 3.1.1.), wurde sekundär untersucht, ob die Magnesium-Substitution in unserer Studiengruppe einen Einfluss auf die fetalen Herzzeitintervalle hat. Hierzu wurde ein „matching“ anhand des Gestationsalters durchgeführt, da dieses wie oben beschrieben ein möglicher Einflussfaktor der elektrischen Erregung des fetalen Herzens ist. Bezüglich des Gestationsalters (± 3 Tage) wurden 31 Frauen mit täglicher oraler Magnesiumsubstitution mit 31 Frauen ohne tägliche Magnesiumeinnahme verglichen. Zugleich wurden wiederum nur diejenigen fetalen EKGs berücksichtigt, die anhand oben genannter Kriterien eine ausreichend gute Signalqualität aufweisen.

Keiner der untersuchten Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied.

	Mg+	Mg-	p
	Mittelwert [ms]		
P Welle (n=29)	56	54	0,44 (n.s.)
PQ Interval (n=29)	111	106	0,27 (n.s.)
PQ Segment (n=29)	55	53	0,47 (n.s.)
QRS Komplex (n=31)	51	51	0,99 (n.s.)
QT Intervall (n=11)	261	260	0,93 (n.s.)
Mittleres Gestationsalter in SSW (M; SD)	36,35 ± 2,4	36,30 ± 2,2	0,93

Tabelle 6 Einfluss von Magnesium auf die fetalen Herzzeitintervalle (Signifikanzniveau $p < 0,05$)

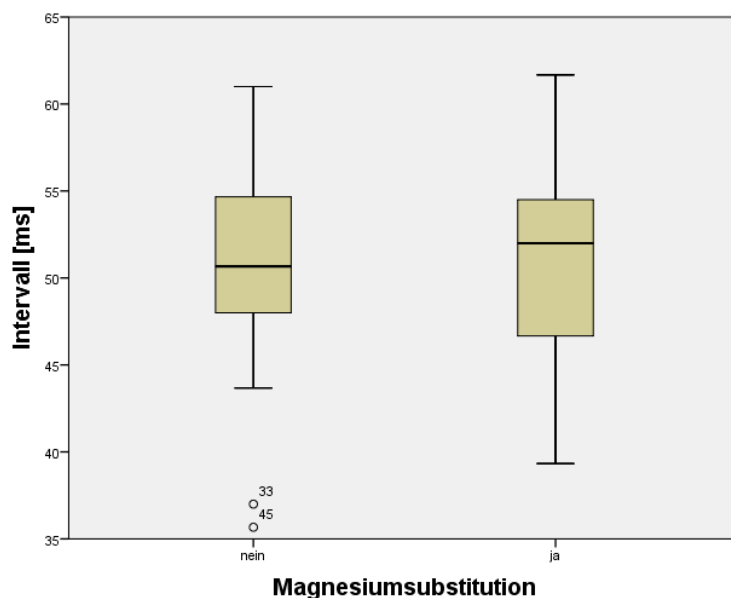


Abbildung 8 Boxplot: Vergleich der Dauer des QRS Komplexes in Abhängigkeit von der Einnahme von Magnesium

3.2.4 Subgruppenanalyse L-Thyroxin

Zur Untersuchung eines potentiellen Einflusses einer Einnahme von L-Thyroxin in der Schwangerschaft auf die fetalen Herzzeitintervalle erfolgte ebenfalls ein „matching“ nach Gestationsalter mit Einschluss derjenigen fetalen EKGs, die von guter Signalqualität waren. Im nächsten Schritt wurden die Werte von 16 Studienteilnehmerinnen, die L-Thyroxin zum Zeitpunkt der Messungen regelmäßig einnahmen mit den Herzzeitintervallen von 16 Frauen ohne orale Einnahme von L-Thyroxin verglichen.

Keines der untersuchten Zeitintervalle wies bezüglich der Einnahme von L-Thyroxin einen signifikanten Unterschied auf.

	L-Thyroxin	L-Thyroxin	p
	+	-	
	Mittelwert [ms]		
P Welle (n=16)	53	55	0,33 (n.s.)
PQ Intervall (n=16)	109	105	0,46 (n.s.)
PQ Segment (n=16)	57	50	0,12 (n.s.)
QRS Komplex (n=16)	50	50	0,77 (n.s.)
QT Intervall (n=7)	266	252	0,49 (n.s.)
Mittleres Gestationsalter in SSW (M; SD)	37,71 ± 2,7	37,72 ± 2,7	0,99

Tabelle 7 Einfluss von L-Thyroxin auf die fetalen Herzzeitintervalle (Signifikanzniveau $p < 0,05$)

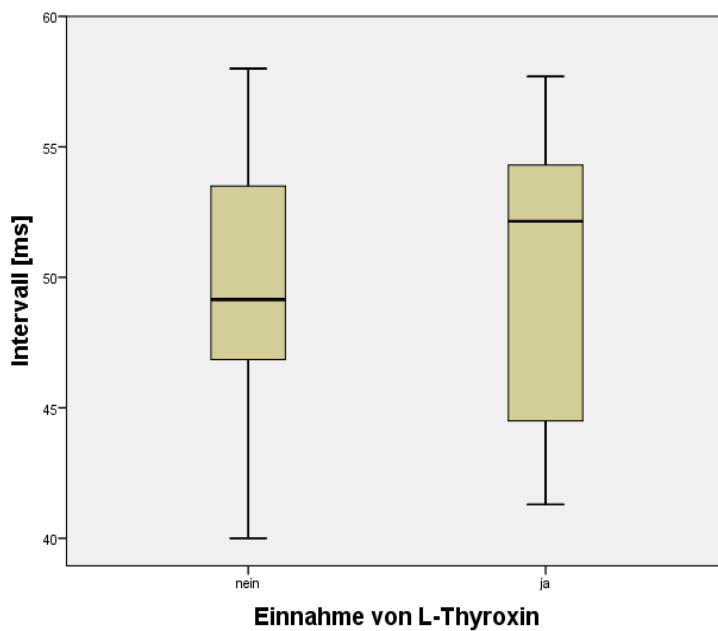


Abbildung 9 Boxplot: Vergleich der Dauer des QRS Komplexes in Abhängigkeit von der Einnahme von L-Thyroxin

3.3 Herzfrequenzvariation

Von den 149 aufgezeichneten CTGs konnten 4 CTGs aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Aufzeichnung der Rohdaten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Die 145 verbleibenden CTGs wurden simultan zur Aufzeichnung mithilfe der Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman analysiert. Hierbei wurde die Kurzzeitvariation (short term variation STV) ermittelt.

Als weiterer Parameter zur Quantifizierung der fetalen Herzfrequenzvariation wurden nach erfolgter Offline-Analyse mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA) die mittlere Akzelerationskapazität (averaged acceleration capacity AAC) und die mittlere Dezelerationskapazität (averaged deceleration capacity ADC) bestimmt. Die AAC ist ein Maß für alle periodischen Oszillationen der fetalen Herzfrequenz, die mit Herzfrequenzanstiegen assoziiert sind und beschreibt die Gesamtkapazität des Herzens zu beschleunigen (Huhn et al., 2011; Lobmaier SM, 2012). Die ADC spiegelt analog diejenigen Frequenzbereiche wider, in denen die Herzfrequenz verlangsamt wird. Während in der Erwachsenenkardiologie die ADC als wichtiger Vorhersagewert zur Langzeitsterblichkeit nach Myokardinfarkt einen hohen Stellenwert besitzt (Bauer et al., 2006), hat sich in der Pränataldiagnostik die AAC als relevanter Parameter zur Beurteilung der Herzfrequenzvariation bei der Überwachung wachstumsrestringierter Feten erwiesen (Fanelli et al., 2013; Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

3.3.1 AAC und ADC in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Für die Berechnung der mittleren Akzelerations- und Dezelerationskapazität werden die Herzfrequenzwerte jeweils 10 s vor und 10 s nach einem Ankerpunkt summiert. Im Folgenden wird für jeden Ankerpunkt die Differenz dieser beiden Summen gebildet und der Mittelwert der hierdurch erhaltenen Differenzen ergibt die AAC bzw ADC (s. Abschnitt 2.2.2).

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

Zur Berechnung der AAC und ADC wurden folgende Parameter ausgewählt:

Filterlänge T=10 s, Fensterlänge L=100 s, Auswahl der Ankerpunkte mit Herzfrequenzzunahme <5%

Zum Vergleich wurden zusätzlich die Filtereinstellungen T=5 s und L=45 untersucht, da diese sich in einer PRSA Studie zur Prädiktion der Azidose bei Geburt als optimale Filterbedingungen erwiesen (Georgieva et al., 2014).

Für T=10/L=100 besteht eine hoch-signifikante Korrelation zwischen der Akzelerations- und der Dezelerationskapazität ($R=0,774$; $p<0,001$; s. *Abbildung 12*). Die AAC nimmt positive und die ADC nimmt negative Werte an. Für eine bessere Vergleichbarkeit werden jeweils lediglich die absoluten Werte betrachtet.

Bezüglich des Gestationsalters zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der AAC ($R=0,201$; $p<0,05$) sowie der ADC ($R=0,168$; $P<0,05$), s. *Tabelle 10*. Letztlich ist in der vorliegenden Studie jedoch vielmehr die Veränderung von AAC und ADC mit zunehmendem Gestationsalter von Interesse. Bei den von uns untersuchten Feten zeigte sich von der vollendeten 32. SSW bis zum errechneten Geburtstermin zunächst keine signifikante Veränderung in der Akzelerationskapazität sowie in der Dezelerationskapazität. Allerdings nahm sowohl die Akzelerationskapazität der Feten als auch die Dezelerationskapazität ab dem Geburtstermin signifikant ab (s. *Tabelle 9*)

Während die AAC (10/100) von 32 SSW bis 39 SSW durchschnittlich $2,59 \pm 0,4$ spm beträgt, beträgt sie ab dem Geburtstermin durchschnittlich $2,18 \pm 0,3$ spm.

SSW	n	AAC (10/100) [spm]	ADC (10/100) [spm]	AAC (5/45) [spm]	ADC (5/45) [spm]
32	18	2,60	2,56	2,31	2,26
33	18	2,45	2,45	2,16	2,14
34	17	2,70	2,69	2,34	2,34
35	14	2,60	2,58	2,37	2,23
36	16	2,60	2,63	2,23	2,11
37	17	2,59	2,51	2,34	2,31
38	15	2,52	2,48	2,24	2,19
39	15	2,57	2,58	2,31	2,29
40	15	2,18	2,19	1,92	1,92

Tabelle 8 Normwerte der AAC und ADC (AAC und ADC in spm; Filtereinstellungen T=10 Sekunden L=100 Sekunden und T=5 Sekunden L=45 Sekunden)

SSW	AAC (10/100) [spm]		ADC (10/100) [spm]		AAC (5/45) [spm]		ADC (5/45) [spm]	
	Mittelwert	p	Mittelwert	p	Mittelwert	p	Mittelwert	p
32	2,60		2,56		2,31		2,26	
33	2,45	0,168	2,45	0,323	2,16	0,261	2,14	0,451
33	2,45	0,070	2,45	0,149	2,16	0,283	2,14	0,356
34	2,70		2,69		2,34		2,34	
34	2,70	0,437	2,69	0,467	2,34	0,859	2,34	0,566
35	2,60		2,58		2,37		2,23	
35	2,60	0,635	2,58	0,314	2,37	0,464	2,23	0,628
36	2,60		2,63		2,23		2,11	
36	2,60	0,638	2,63	0,204	2,23	0,595	2,11	0,395
37	2,59		2,51		2,34		2,31	
37	2,59	0,590	2,51	0,818	2,34	0,575	2,31	0,516
38	2,52		2,48		2,24		2,19	
38	2,52	0,689	2,48	0,507	2,24	0,709	2,19	0,642
39	2,57		2,58		2,31		2,29	
39	2,57	0,006**	2,58	0,037*	2,31	0,036*	2,29	0,070
40	2,18		2,19		1,92		1,92	

Tabelle 9 T-Test für die Mittelwertgleichheit von AAC bzw. ADC der jeweiligen Schwangerschaftswochen(*p<0,05; **p<0,01) für folgende Filtereinstellungen: T=10 Sekunden L=100 Sekunden/ T=5 Sekunden L=45 Sekunden

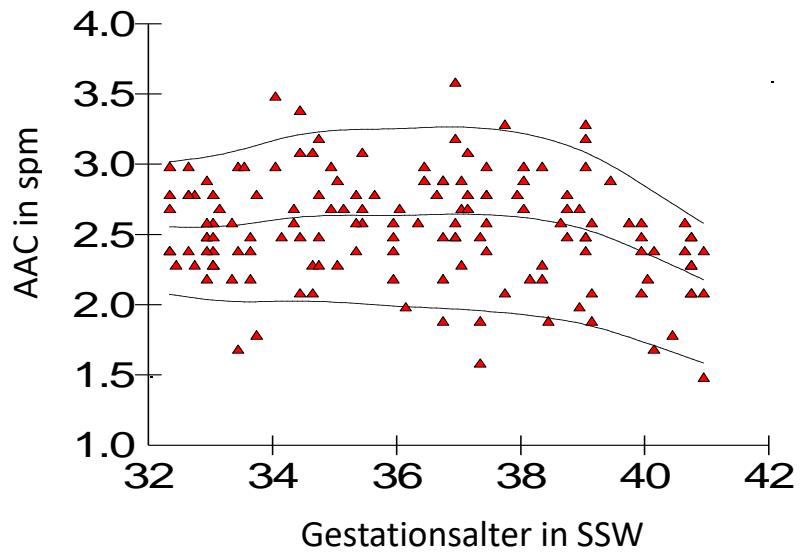


Abbildung 10 Mittlere Akzelerationskapazität AAC (10/100) in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Angabe der Regressionsgeraden und des 95%-Konfidenzintervalls)

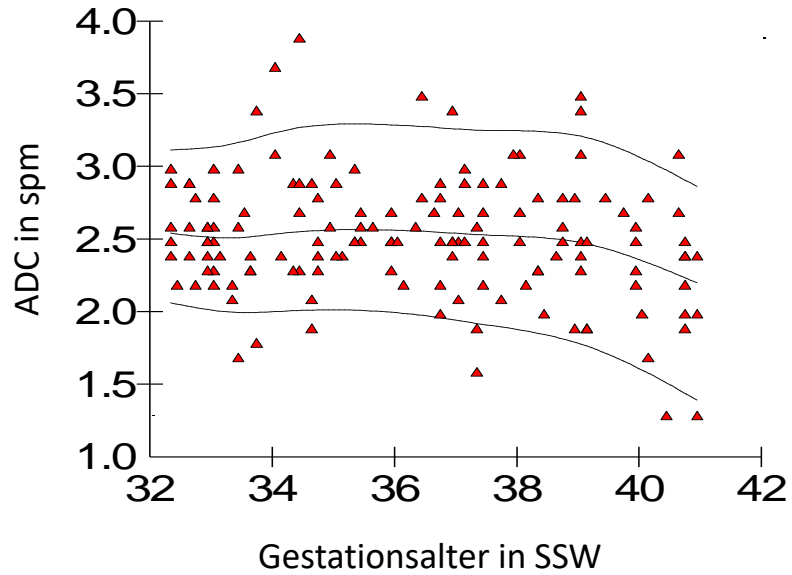


Abbildung 11 Mittlere Dezelerationskapazität ADC (10/100) in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Angabe der Regressionsgeraden und des 95%-Konfidenzintervalls)

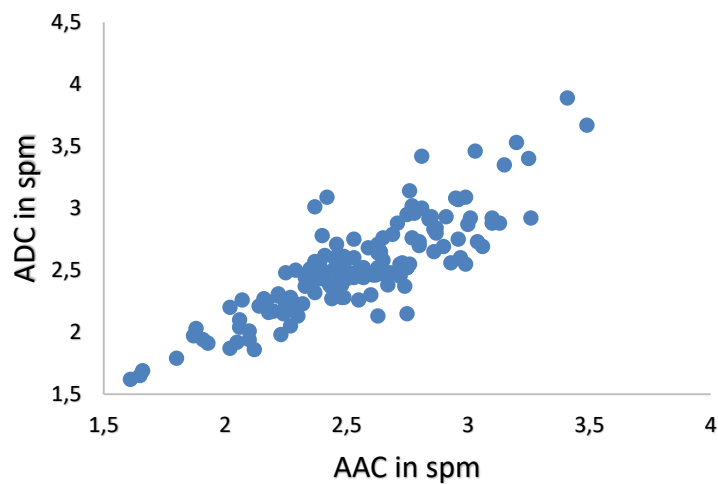


Abbildung 12 Korrelation der Akzelerationskapazität AAC und der Dezelerationskapazität ADC für T=10 und L=100 ($R=0,774$; $p<0,001$)

Bei der Bestimmung der AAC und ADC mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung spielt die Wahl der Filtereinstellungen eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Studie wurden die beiden am häufigsten verwendeten Filtereinstellungen (T=10 s, L=100 s und T=5 s, L=45 s) verwendet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation sowohl zwischen den Werten der AAC (10/100) und der AAC (5/45) ($R=0,858$; $p<0,01$) als auch zwischen der ADC (10/100) und der ADC (5/45) ($R=0,834$; $p<0,01$).

Für die AAC (5/45) zeigte sich zwar auch ein signifikanter Abfall ab dem Geburtstermin ($p<0,05$), jedoch war im Mittelwertvergleich für die AAC (10/100) ein hochsignifikanter Abfall der Akzelerationskapazität zu beobachten ($p<0,01$). Hinsichtlich der Dezelerationskapazität wurde für die ADC (5/45) nach dem Geburtstermin kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur 39. kompletten SSW festgestellt, während für die Filtereinstellungen ADC (10/100) ein signifikanter Abfall zu verzeichnen war (s. *Tabelle 9*).

3.3.2 Weitere Einflussfaktoren

Die Untersuchung potentieller Einflussfaktoren ergab keine signifikante Korrelation der AAC bzw. ADC bezüglich folgender maternalen Parameter: BMI der Mutter, Anzahl bisheriger Schwangerschaften, künstliche Befruchtung, Ethnizität, Medikamenteneinnahme, Rauchen und sozioökonomischer Status. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich folgender Geburtscharakteristika: Geschlecht, Nabelschnur pH bei Geburt, Apgar-Score.

Jedoch zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation der AAC ($R=-0,24$; $p<0,01$) sowie eine signifikante negative Korrelation der ADC ($R=-0,21$; $p<0,05$) mit dem Geburtsgewicht der Neugeborenen. Ein niedriges Geburtsgewicht ist somit mit einer erhöhten AAC bzw. ADC assoziiert. Außerdem sehen wir signifikant höhere AAC Mittelwerte bei Studieneinschluss im Falle von SGA Neugeborenen im Vergleich mit bei Geburt normgewichtigen Kindern (s. *Tabelle 11*). Dies konnte mit der STV nicht gezeigt werden. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war noch keine signifikante Korrelation der AAC/ADC mit dem Schätzwert der Feten nachzuweisen. Darüber hinaus beobachteten wir eine negative Korrelation der AAC und der ADC mit dem Alter der Mutter (s. *Tabelle 10*).

Ergebnisse

		AAC (10/100)			ADC (10/100)			STV		
		Korrelations- koeffizient R	Signifikanzniveau (p<0,05*)	95% Konfidenz- intervall	Korrelations- koeffizient R	Signifikanzniveau (p<0,05*)	95% Konfidenz- intervall	Korrelations- koeffizient R	Signifikanzniveau (p<0,05*)	95% Konfidenz- intervall
BMI der Mutter	S	0,106	0,22	-0,058; 0,264	0,021	0,809	-0,142; 0,183	0,063	0,465	-0,104; 0,227
Alter der Mutter	P	-0,211	0,01*	-0,36; -0,049	-0,173	0,04*	-0,324; -0,008	-0,147	0,078	-0,302; 0,016
Gravida	S	0,123	0,145	-0,04; 0,28	0,035	0,676	-0,128; 0,196	0,073	0,384	-0,091; 0,233
Gestationsalter	P	0,201	0,016*	0,048; 0,361	0,168	0,045*	0,004; 0,323	0,076	0,359	-0,087; 0,235
künstliche Befruchtung	PBK	0,028	0,739	-0,135; 0,19	0,048	0,572	-0,115; 0,209	0,029	0,733	-0,135; 0,192
Ethnizität (kaukasisch, andere)	Eta	0,006	0,76	-0,157; 0,168	0,03	0,751	-0,133; 0,192	0,089	0,698	-0,075; 0,248
Medikamenteneinnahme (Fe, Mg, andere)	Eta	0,155	0,795	-0,008; 0,31	0,137	0,823	-0,026; 0,293	0,094	0,725	-0,071; 0,254
Rauchen	PBK	0,049	0,563	-0,114; 0,21	0,023	0,79	-0,14; 0,185	-0,048	0,565	-0,209; 0,115
sozioökonomischer Status (niedrig/mittel/hoch)	Eta	0,163	0,755	0; 0,317	0,166	0,755	0,004; 0,32	0,036	0,718	-0,128; 0,198
Schätzwert bei Studieneinschluss	P	0,17	0,079	-0,019; 0,347	0,15	0,122	-0,04; 0,329	0,155	0,107	-0,034; 0,333
Geschätzte Perzentile (maternal angepasst)	S	0,097	0,32	-0,093; 0,28	0,102	0,292	-0,088; 0,285	0,076	0,433	-0,114; 0,261
Geschlecht	PBK	0,038	0,66	-0,127; 0,201	0,015	0,857	-0,15; 0,179	0,133	0,114	-0,031; 0,29
Nabelschnur pH	S	0,033	0,704	-0,132; 0,196	0,08	0,353	-0,085; 0,241	0,112	0,186	-0,054; 0,272
Apgar-Score nach 5 Minuten	S	0,028	0,738	-0,137; 0,191	0,116	0,173	-0,049; 0,275	0,221	0,008*	0,059; 0,371
Apgar-Score nach 10 Minuten	S	0,079	0,351	-0,086; 0,24	0,081	0,342	-0,084; 0,242	0,204	0,015*	0,042; 0,356
Geburtsgewicht	P	-0,24	0,005*	-0,389; -0,079	-0,21	0,01*	-0,362; -0,047	0,013	0,875	-0,151; 0,176

Tabelle 10 Korrelation der AAC/ADC (10/100) mit maternalen Einflussfaktoren und Geburtscharakteristika
(P= Pearson Korrelation, S= Spearman Korrelation, PBK= punktbiseriale Korrelation, Eta= Eta Korrelation)

		Geburtsgewicht ≤ 10.Perzentile	Geburtsgewicht > 10.Perzentile	
		Mittelwert		p
n		13	123	
AAC (10/100)	[spm]	2,7608	2,5030	0,018*
ADC (10/100)	[spm]	2,6562	2,4924	0,189
AAC (5/45)	[spm]	2,4900	2,2100	0,043*
ADC (5/45)	[spm]	2,3515	2,1953	0,294
n		14	125	
STV	[ms]	11,336	11,552	0,798

Tabelle 11 Mittelwertvergleich der HRV-Parameter der Feten mit einem Geburtsgewicht > 10. Perzentile und ≤ 10. Perzentile (* Signifikanzniveau p<0,05)

3.3.3 Vergleich der Analyse nach Dawes/Redman und PRSA

Sowohl die Kurzzeitvariation STV, die im Rahmen der Analyse nach Dawes/Redman ermittelt wird, als auch die AAC und ADC, die mittels PRSA bestimmt werden, unterliegen als Parameter der Herzfrequenzvariation dem Einfluss des autonomen Nervensystems (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006; Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Um beurteilen zu können, inwiefern die Akzelerationskapazität und Dezelerationskapazität Rückschlüsse auf die Funktion des autonomen Nervensystems erlauben, kann der Vergleich mit etablierten Parametern von Nutzen sein. Hierzu zählt die Kurzzeitvariation STV.

Anhand der vorliegenden Daten zeigte die Kurzzeitvariation STV von der 32. bis zur vollendeten 40. SSW einen leichten, wenn auch nicht signifikanten Anstieg ($R=0,08$; $p=0,36$). Der Mittelwert der STV lag bei $11,5 \pm 2,9$ ms.

Anhand unserer Daten konnten wir einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Kurzzeitvariation STV und der Akzelerationskapazität AAC ($r=0,5$; $p<0,001$) sowie der Dezelerationskapazität ADC ($r=0,51$; $p<0,001$) erkennen. Bezüglich der untersuchten maternalen Einflussfaktoren und des Geburtsoutcomes zeigte sich eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation zwischen der Kurzzeitvariation STV und dem Apgar-Score nach 5 und 10 Minuten (AAC: $R=0,2$; $p<0,01$ / ADC: $R=0,2$; $p<0,05$). Die weiteren Parameter zeigten keine signifikante Korrelation.

GA	n	STV [ms]	p
32	18	10,8	
33	18	10,2	0,531
34	17	11,7	0,128
35	14	12,3	0,502
36	16	12,5	0,875
37	17	12,3	0,878
38	15	12,1	0,882
39	15	10,9	0,24
40	15	11,2	0,294

Tabelle 12 Normwerte der Kurzzeitvariation STV und T-Test zum Mittelwertvergleich aufeinanderfolgender SSW (jeweils im Vergleich zum Vorwert; Signifikanzniveau $p<0,05$)

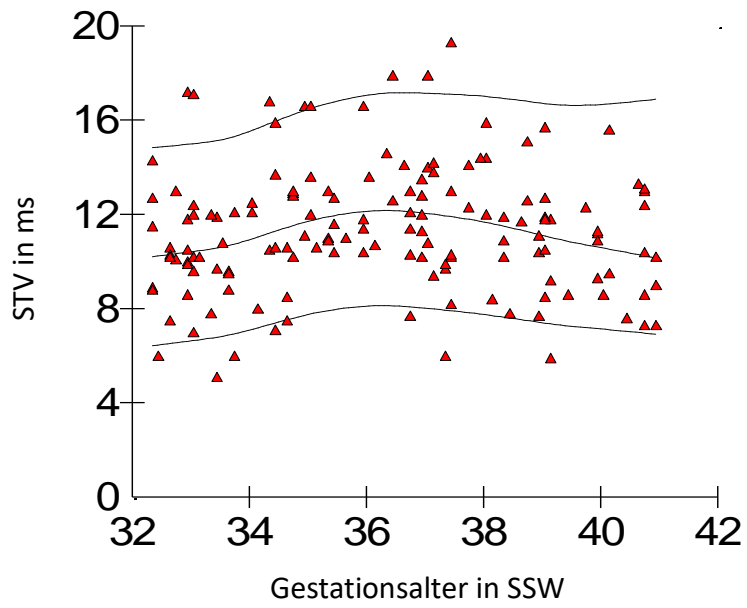


Abbildung 13 STV in Abhängigkeit vom Gestationsalter

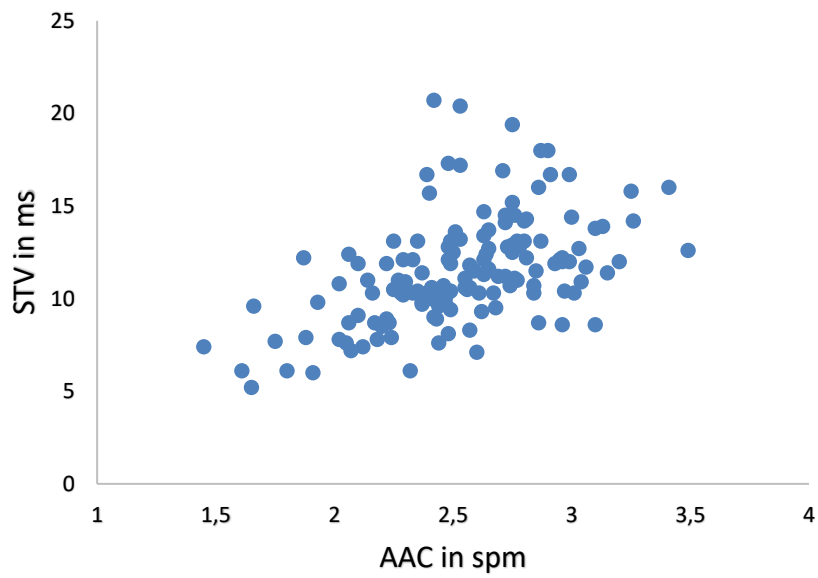


Abbildung 14 Korrelation von AAC und STV

4 Diskussion

4.1 Nicht-invasives fetales EKG

Wenngleich verschiedene Forschungsgruppen bereits Normwerte für die fetalen Herzzeitintervalle präsentierten, wurden diese Werte bisher mit heterogener Streuung des Gestationsalters in Früh- und Spätschwangerschaft und mit Schwerpunkt mehr auf die Entwicklung der Herzzeitintervalle (CTI) im Schwangerschaftsverlauf als auf absolute Referenzwerte für jede Schwangerschaftswoche erhoben. Um anhand von Normwerten auch Abweichungen erkennen und interpretieren zu können, bedarf es jedoch einer systematischen Bestimmung der Herzzeitintervalle separat für jede Schwangerschaftswoche mit einer möglichst simplen, kostengünstigen und somit flächendeckend einsetzbaren Methode.

Diese beiden Voraussetzungen sind in der vorliegenden Studie gegeben. Im Folgenden wird die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den aktuellen Forschungsstand sowie die Bedeutung des nicht-invasiven fetalen EKGs in der Beurteilung des fetalen Erregungsleitungssystems diskutiert.

4.1.1 Einordnung der Herzzeitintervalle anhand der bisherigen Studienlage

Bei der Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle lag der Fokus bisheriger Forschungsgruppen in den vergangenen Jahren deutlich auf der Magnetkardiographie. Dies ist anhand der weitaus größeren Zahl an fetalen MKG Studien im Vergleich zu fetalen EKG Studien ersichtlich (Sameni & Clifford, 2010).

Die absoluten Werte der fetalen Herzzeitintervalle in der vorliegenden Studie stimmen mit Schwankungen von weniger als einer Standardabweichung überwiegend mit den Ergebnissen von bislang durchgeführten fetalen MKG- sowie EKG-Studien überein. Eine Übersicht über den aktuellen Forschungsstand in Bezug auf die fetalen Herzzeitintervalle findet sich in *Tabelle 13*. Die Normwerte aller einbezogenen fetalen EKG-Studien (Chia et al, Abboud et al, Hayashi et al und Taylor et al) sowie der fetalen MKG-Studien von Stinstra et al, Kähler et al und Horigome et al entsprechen durchweg den Ergebnissen unserer Studie (Abboud, Barkai, Mashiach, & Sadeh, 1990; Chia et al., 2005; Hayashi et al., 2009; Horigome et al., 2000; Kähler et al., 2002; Stinstra & Peters, 2002; Taylor, Myles J O et al., 2003). Die zuletzt genannten fetalen MKG

Studien weisen unter den Magnetkardiographie Studien die höchste Anzahl an Studienteilnehmerinnen auf.

Abgesehen von einem breiteren QRS-Komplex bei Stingl et al und einer längeren Dauer der P-Welle bei Van Leeuwen et al erwiesen sich die erhobenen Normwerte dieser beiden Studien ebenfalls als analog zu unseren Messergebnissen (Stingl et al., 2013; van Leeuwen et al., 2004). Relevante Abweichungen zeigten sich lediglich in den Ergebnissen von Quinn et al und Comani et al, die mit Ausnahme des QRS-Komplexes deutlich niedrigere Zeitintervalle beschrieben (Comani et al., 2005; Quinn et al., 1994).

P-Welle

Anhand unserer Studienergebnisse zeigte sich mit zunehmendem Gestationsalter eine signifikante Zunahme der Dauer der P-Welle als Korrelat der Vorhoferregung. Dieser Trend war bereits in vorherigen Studien beobachtet worden (Chia et al., 2005; Stingl et al., 2013; Stinstra & Peters, 2002) und wird auf die Zunahme der myokardialen Muskelmasse im Verlauf der Schwangerschaft zurückgeführt (Chia et al., 2005; Pardi et al., 1986). Dies unterstützt die Annahme, dass mit einer zunehmenden Größe des Vorhofs eine verlängerte atriale Erregungsausbreitung einhergeht, welche sich in einer verlängerten P-Welle widerspiegelt.

PQ-Intervall

Das PQ-Intervall repräsentiert die Erregungsausbreitung vom Sinusknoten über den AV-Knoten und das His'sche Bündel bis in die Purkinjefasern (Kiefer-Schmidt et al., 2012). In Übereinstimmung mit unseren Messergebnissen fanden Stinstra et al, Horigome et al und Kähler et al keine signifikanten Veränderungen des PQ-Intervalls im Verlauf der Spätschwangerschaft, während Van Leeuwen et al, Chia et al und Kiefer-Schmidt et al eine signifikante Zunahme des PQ-Intervalls nachwiesen (Chia et al., 2005; Kiefer-Schmidt et al., 2012; van Leeuwen et al., 2004). Da das PQ-Intervall die P-Welle enthält, kann eine zunehmende Dauer des PQ-Intervalls in diesen Studien zu einem gewissen Teil durch die Zunahme der P-Welle erklärt werden (Kiefer-Schmidt et al., 2012). Die Korrelation des PQ-Intervalls mit dem Gestationsalter hat jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft, da die Dauer des PQ-Intervalls stark von der Herzfrequenz abhängig ist (Kähler et al., 2002; Murray, 1986). Letzteres kann als Erklärung dafür dienen, dass die Dauer des PQ-Intervalls in unseren Ergebnissen keine Veränderung in Abhängigkeit vom Gestationsalter zeigte.

Es wird vermutet, dass vielmehr die Korrelation von PQ-Intervall und Herzfrequenz von großer Bedeutung ist und Hinweise auf eine Hypoxämie des Fetus liefern kann (Kähler et al., 2002; Murray, 1986; Neilson, 2012; van Wijngaarden, W J et al., 1996). Eine Abnahme der Herzfrequenz ist beim gesunden Fetus mit einer Zunahme des RR-Intervalls sowie des PQ-Intervalls assoziiert. Eine positive Korrelation von PQ/RR-Intervall weist somit auf fetales Wohlbefinden hin (Neilson, 2012). Eine milde Hypoxie führt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (van Wijngaarden, W J et al., 1996). Dies zeigt sich in einer erhöhten Herzfrequenz einhergehend mit einem verkürzten PQ-Intervall und RR-Intervall. Bei persistierender Hypoxie kommt es jedoch zu einer Beeinträchtigung der sauerstoff-sensitiven Kanäle im Sinusknoten mit verminderter Sensitivität für Katecholamine, weshalb es trotz der sympathisch-adrenergen Aktivierung zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz und einem verlängerten RR-Intervall kommt (Kähler et al., 2002; van Wijngaarden, W J et al., 1996). Die Ionenkanäle im AV-Knoten sind jedoch nicht sauerstoff-sensitiv, weshalb bei ausgeprägter Hypoxie ein verkürztes PQ-Intervall zu beobachten ist (van Wijngaarden, W J et al., 1996). Ein metabolisches Ungleichgewicht ist folglich durch eine negative Korrelation von PQ/RR gekennzeichnet. (Kähler et al., 2002; Murray, 1986; van Wijngaarden, W J et al., 1996)

Insofern kann die Bestimmung des PQ-Intervalls einen Beitrag in der Erkennung gefährdeter Feten leisten und ermöglicht eine Differenzierung von autonom modulierten und metabolisch bedingten Dezelerationen (Murray, 1986). Zudem ermöglicht die Bestimmung des PQ-Intervalls die Diagnose eines fetalen AV-Blocks. Dieser tritt in der Regel erstmalig zwischen der 18. und 28. SSW auf (Wacker-Gussmann et al., 2014). Einschränkend muss daher genannt werden, dass eine Untersuchung mittels nicht-invasivem fetalem EKG ab der 32. SSW – wie in unserer Studie verwendet - in diesem Fall mit einer reichlich verzögerten Diagnosestellung verbunden wäre.

PQ-Segment

Das PQ-Segment als Korrelat der atrioventrikulären Reizleitungsdauer zeigte keine Veränderung in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Dies entspricht den Ergebnissen von Van Leeuwen et al, Stingl et al und Kiefer-Schmidt et al (Kiefer-Schmidt et al., 2012; Stingl et al., 2013; van Leeuwen et al., 2004). Diverse weitere CTI-Studien führten keine Messungen des PQ-Segments durch.

QRS-Komplex

Unter der Annahme, dass mit fortschreitendem Wachstum das Ventrikelmyokard annähernd proportional zum Vorhofmyokard an Größe zunimmt (Firpo, Hoffman, & Silverman, 2001) und in Anbetracht der Tatsache, dass der QRS-Komplex die Depolarisation der Ventrikel repräsentiert (van Wijngaarden, W J et al., 1996), ist mit zunehmendem Gestationsalter auch eine zunehmende Dauer des QRS-Komplexes zu erwarten. Jedoch zeigte sich in unserem Studienkollektiv keine signifikante Zunahme des QRS-Komplexes und somit der Ventrikelerrregungsdauer.

Bisherige Forschungsergebnisse zeigten eine starke Korrelation sowohl der Dauer der P-Welle als auch des QRS-Komplexes mit zunehmendem Gestationsalter (Brambati & Pardi, 1980; Chia et al., 2005; Horigome et al., 2000; Kähler et al., 2002; Pardi et al., 1986; Stinstra & Peters, 2002). Die lediglich schwache Zunahme der P-Welle und gleichbleibende Werte für die Dauer des QRS-Komplexes von der vollendeten 32. SSW bis zur vollendeten 40. SSW in unserer Studie sind womöglich der Tatsache geschuldet, dass das Wachstum des fetalen Herzens nicht linear verläuft, sondern insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft abflacht (Firpo et al., 2001). Diese Annahme wird durch die Studienergebnisse von Comani et al – der einzigen Studie mit longitudinalem Studiendesign – erhärtet. Comani et al beobachtete zunächst eine starke Zunahme von P-Welle und QRS-Komplex bis zur 28. SSW, jedoch war jenseits der 28. SSW ein deutlich geringerer Anstieg zu verzeichnen (Comani et al., 2005).

In unsere Studie wurden lediglich Feten des dritten Trimenons eingeschlossen, während vorherige Forschungsgruppen die Veränderungen der Herzzeitintervalle im Verlauf vom ersten bis zum dritten Trimenon und somit in einem sehr viel längeren Zeitraum untersuchten. Dies erklärt zu einem gewissen Teil den stärkeren Anstieg der atrialen und ventrikulären Erregungsdauer in den bisherigen Forschungsergebnissen. Zudem wäre ein longitudinales Studiendesign womöglich besser dazu geeignet, Veränderungen im Verlauf zu beurteilen als eine Querschnittstudie mit einem vergleichsweise engen Untersuchungszeitraum, wie es bei der vorliegenden Studie der Fall ist.

Entgegen der Annahme von Brambati et al und Chia et al, dass die Dauer der Ventrikelerrregung mit dem Wachstum des Fetus korreliert und der QRS-Komplex somit auch eine positive Korrelation mit dem Geburtsgewicht aufweist (Brambati & Pardi, 1980; Chia et al., 2005), zeigte sich in unseren Daten kein signifikanter Zusammenhang von QRS-Komplex

und Geburtsgewicht. Auch Van Leeuwen et al, Murray et al und Quinn et al konnten keine signifikante Korrelation nachweisen (Murray, 1986; Quinn et al., 1994; van Leeuwen et al., 2004). Pardi et al und Van Leeuwen et al beobachteten bei Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion einen signifikant kürzeren QRS-Komplex im Vergleich zu Feten mit normalen Wachstumsverlauf (Pardi et al., 1986; van Leeuwen, 2004). Somit wäre bei Vorliegen eines Risikokollektivs womöglich eine Korrelation mit dem Geburtsgewicht zu erwarten, auch wenn wir in unserem Normkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang feststellen konnten.

Auch die Hypothese von Brambati et al und Van Leeuwen et al (Brambati & Pardi, 1980; van Leeuwen et al., 2004), dass ein Zusammenhang zwischen der Dauer des QRS-Komplexes und dem Geschlecht der Feten besteht, konnte anhand unserer Messungen nicht bestätigt werden. Auch wenn das Geburtsgewicht der weiblichen Neugeborenen signifikant niedriger war als das der männlichen, konnte anhand der Herzzeitintervalle kein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied nachgewiesen werden.

QT-Zeit

Hinsichtlich der QT-Zeit sowie der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) war in unseren Ergebnissen mit zunehmendem Gestationsalter eine leichte, wenn auch nicht signifikante Abnahme der Dauer der Erregungsrückbildung erkennbar. Lowery et al beschreibt eine abnehmende Dauer der T-Welle, gibt jedoch keine Werte für QT und QTc an (Lowery et al., 2003). Stingl et al, Taylor et al und Sato et al zeigten nahezu konstante Werte für QT und QTc und keine signifikante Korrelation mit dem Gestationsalter, wohingegen zahlreiche weitere Studien einen signifikanten Anstieg der QT-Zeit im Verlauf der Schwangerschaft beobachteten (Chia et al., 2005; Kähler et al., 2002; Kiefer-Schmidt et al., 2012; Stinstra & Peters, 2002; van Leeuwen et al., 2004). Van Leeuwen et al relativiert jedoch den beobachteten Anstieg in der Regressionsanalyse aufgrund des sehr geringen Korrelationskoeffizienten, der eine wesentliche Beeinflussung der QT-Zeit durch das Gestationsalter unwahrscheinlich macht (van Leeuwen et al., 2004). In den weiteren Arbeiten wird als Erklärung für das verlängerte QT-Intervall ebenso wie bei der P-Welle und dem QRS-Komplex auch die zunehmende Myokardmasse mit fortschreitendem fetalem Wachstum diskutiert (Chia et al., 2005). Eine verlängerte Erregungsrückbildung bei gleichzeitig verlängerter Erregungsausbreitung erscheint plausibel.

Die Bestimmung von Referenzwerten der QT-Zeit birgt insofern ein großes Potential, als QT-Zeit-Veränderungen Hinweise auf die Sauerstoffversorgung des Myokards, metabolische Störungen und auch angeborene Erkrankungen wie das Long-QT-Syndrom liefern können (Horigome et al., 2000). Letztendlich müssen die bisherigen Ergebnisse der Messungen von QT- und QTc Intervall jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die präzise Bestimmung der T-Welle zahlreichen Fehlerquellen unterliegt. Aufgrund der geringen Amplitude der T-Welle im fetalen EKG und MKG ist die exakte Festlegung von Beginn und Ende der T-Welle schwierig, weshalb sich in der Literatur eine breite Spanne an Werten für die QT- und QTc-Zeit findet (Chia et al., 2005; Comani & Alleva, 2007; Stinstra et al., 2002; van Leeuwen et al., 2004). Zudem war die Detektionsrate der QT-Zeit in unserer Studie vergleichsweise gering.

Die beobachteten Unterschiede der fetalen Herzzeitintervalle in der hier diskutierten Studie und den vorherigen CTI-Studien sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Hierzu zählen sowohl Unterschiede bei der Datenerhebung als auch bei der Signalverarbeitung.

Für die Extraktion des fetalen EKG-Signals, die im Wesentlichen die Subtraktion des maternalen Signals, die Entfernung von Signalrauschen und die anschließende Amplifikation des fetalen Signals umfasst (Clifford et al., 2014; Piéri et al., 1999), wurden in den hier angeführten Forschungsprojekten verschiedene Algorithmen der Signalverarbeitung angewandt. Die Software des Monica AN24 der vorliegenden Studie verwendet lineare Filtertechniken, die auf der zeitlichen Korrelation des Signals mit zuvor ermittelten Signal-Templates für das mütterliche und fetale EKG beruhen (Arya et al., 2015; Piéri et al., 1999). Bei Anwendung des Monica AN24 läuft die gesamte Signalextraktion und Analyse automatisiert ab.

Van Leeuwen et al, Chia et al, Hayashi et al, Kähler et al und Abboud et al extrahierten das fetale Signal ebenfalls unter Verwendung zeitlicher Signalfilterung (Abboud et al., 1990; Chia et al., 2005; Hayashi et al., 2009; Kähler et al., 2002; van Leeuwen et al., 2004), während Comani et al, Stingl et al und Kiefer-Schmidt et al Methoden der räumlichen Signalfilterung anwandten (Comani et al., 2005; Kiefer-Schmidt et al., 2012; Stingl et al., 2013).

Darüber hinaus beruht die Bestimmung der Herzzeitintervalle in allen zuvor genannten Studien auf einem gemittelten fetalen EKG-Signal. Bei Durchführung einer Signalmittelung wird vorausgesetzt, dass keine bzw. vernachlässigbare beat-to-beat Fluktuationen der einzelnen Komplexe stattfinden. Einzig Comani et al führte auch beat-to-beat Messungen der

CTIs durch, welche deutliche Abweichungen im Vergleich zu den gemittelten Messungen aufwiesen (Comani et al., 2005). Signalmittelung kann somit auch Artefakte und „verfälschte“ Werte erzeugen (Horigome et al., 2000). Zudem bestehen deutliche Unterschiede in der Anzahl der gemittelten PQRST-Komplexe in den CTI-Messungen der zum Vergleich herangezogenen Studien.

Auch wenn die „Signalquelle“ sowohl bei der Magnetkardiographie als auch beim fEKG das fetale Herz darstellt, ist fraglich, ob Veränderungen der kardialen Aktivität im magnetischen Feld einen direkten Vergleich mit den Veränderungen der fetalen Herzströme im elektrischen Feld erlauben (Chia et al., 2005). Die Bestimmung der T-Welle ist bei der Magnetkardiographie von der Entfernung und Position des Fetus in utero zum Signaldetektor abhängig (Stinstra & Peters, 2002), während die Bestimmung der PQRST Komplexe im fEKG unabhängig von der Position der Elektroden ist (Lewis, 2003). Crowe et al führte zeitgleiche fetale MKG und EKG Aufzeichnungen durch und stellte fest, dass sich die T-Welle im fEKG prominenter darstellte (Crowe et al., 1995). Letztendlich beziehen sich die genannten Unterschiede jedoch auf die Amplitude und Form der Komplexe und nicht auf ihre Dauer, weshalb ein Vergleich der Ergebnisse von fetalen MKG- und EKG-Studien bezüglich der Dauer der Herzzeitintervalle durchaus möglich ist.

Eine Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle ist in vielerlei Hinsicht von klinischer Relevanz. Das PQ-Intervall kann sowohl Hinweise auf eine Hypoxie als auch auf das Vorliegen eines fetalen AV-Blocks liefern (Murray, 1986). Feten mit QRS-Werten, die niedriger als vier Standardabweichungen im Vergleich zum Normkollektiv waren, zeigten in den Untersuchungen von Pardi et al pathologische CTG-Aufzeichnungen und niedrige Apgar-Werte, was womöglich auf eine prognostische Bedeutung des QRS-Komplexes bezüglich des perinatalen Outcomes hinweist (Pardi et al., 1986). Des Weiteren konnte diese Arbeitsgruppe bei Feten mit angeborenen Herzerkrankungen, die mit einer ventrikulären Hypertrophie bzw. Hypoplasie einhergehen, eine Verlängerung respektive Verkürzung der Dauer des QRS-Komplexes feststellen (Pardi et al., 1986). Veränderungen der QT-Zeit sind mit einer fetalen Hypoxie sowie einer metabolischen Azidose assoziiert (Oudijk et al., 2004; Sato et al., 2011). Die QT-Zeit und die T-Welle repräsentieren die Repolarisation des Ventrikelmyokards, die im Gegensatz zur Depolarisation einen aktiven und energieverbrauchenden Prozess darstellt und daher sehr sensitiv auf Stoffwechselstörungen reagiert (Neilson, 2012; Oudijk et al., 2004; van

Wijngaarden, W J et al., 1996). Zudem können anhand der Beurteilung der QT-Zeit angeborene Herzrhythmusstörungen wie das Long-QT-Syndrom frühzeitig erkannt werden (Wacker-Gussmann et al., 2014).

All dies unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung präziser Algorithmen zur Signaldetektion, damit der klinische Nutzen des fetalen EKGs nicht aufgrund der eingeschränkten Signalqualität verwehrt bleibt.

CTI	SSW	fEKG										fMKG					
		diese Studie (n=117)	Chia et al (n=178)	Abboud et al (n=21)	Hayashi et al (n=48)	Taylor et al (n=199)	Van Leeuwen et al (n=87)	Stinstra et al (n=582)	Kähler et al (n=116)	Stingl et al (n=69)	Quinn et al (n=43)	Horigome et al (n=94)	Comani et al (n=51)	Lowery et al (n=86)			
P-Welle	32-33	50	50 (33-36)	-	-	-	59	49 (32)	51 (33-36)	49 (31-33)	-	70 (30-33)	61 (30-33)				
	34-35	55				62						71 (34-37)	55 (34-35)				
	36-37	56				64											
	38-40	55	53 (>37)			67	56 (38-41)	53 (>37)	55 (>37)				58 (>36)				
PR-Intervall	32-33	104	110			102 (30)	113	105				111					
	34-35	109		107 (32-40)		113				80 (33-36)		115					
	36-37	109				113											
	38-40	108	110			105 (40)	112	109		89 (37-42)	101 (37-41)						
PR-Segment	32-33	54				54	57					41					
	34-35	55				52	60					45					
	36-37	54				49											
	38-40	53				45	57	59									
QRS Komplex	32-33	50	51		57 (32-35)	47	50	46		55		57	56				
	34-35	50		46		52	52	46		49	51	48	54				
	36-37	51				53	53						55				
	38-40	51	53		52 (>36)	55	55	52	48	62	47	54					
QT-Zeit	32-33	255	235			251	241	244		244		216					
	34-35	256		255		245		243		198	247	220					
	36-37	248						244		196	247						
	38-40	250	243			259	243	244	257	247							
QTc-Zeit	32-33	387	362		391	387	375				381	432					
	34-35	389															
	36-37	376			378							434					
	38-40	376	368			393	370				379						

Tabelle 13 Normwerte der fetalen Herzzeitintervalle in ms im Vergleich mit bisherigen Studien (fEKG und fMKG)

4.1.2 Diskussion der Methode

Die größte Einschränkung in der Verwendung des nicht-invasiven fetalen EKGs stellt die vergleichsweise schlechte Signalqualität dar. In der 32. kompletten SSW konnten aufgrund des hohen Signalverlusts nur 44% der aufgezeichneten fEKGs in die Auswertung eingehen. In der 33. kompletten SSW konnten jedoch 83% der fEKGs in die Analyse einbezogen werden und in der vollendeten 40. SSW lag der Anteil der auswertbaren fEKGs bei 93%. Diese Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen den von Chia et al, Piéri et al und Fuchs et al beschriebenen Detektionsraten des nicht-invasiven fetalen EKGs (Chia et al., 2005; Fuchs et al., 2014; Piéri et al., 2001). Wie bereits in Abschnitt 1.3.2.1 beschrieben, spielen verschiedene interne und externe Einflussfaktoren eine große Rolle.

Hierbei sind die elektrisch isolierenden Eigenschaften der Vernix caseosa, die sich zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche bildet und den Fetus umgibt, von großer Bedeutung (Chia et al., 2005; Oostendorp et al., 1989; Stinstra & Peters, 2002). Die Leitfähigkeit des elektrischen Signals vom fetalen Herzen bis zur Bauchdecke der Mutter ist in diesem Zeitraum stark eingeschränkt. Mit fortschreitendem fetalem Wachstum bilden sich zunehmend Lücken in der Vernix (Chia et al., 2005; Oostendorp et al., 1989). Diese scheinen bei jedem Fetus willkürlich über den Körper verteilt zu sein und deren Größe und Position haben gemäß der Hypothese der „*preferred current pathways*“ einen Einfluss auf die Signalqualität (Lewis, 2003; Oostendorp et al., 1989). Das fetale EKG-Signal ist um den Faktor 100 stärker, wenn kein Einfluss durch die Vernix caseosa vorliegt (Stinstra & Peters, 2002).

Die Leitung der fetalen Herzströme wird zusätzlich durch das Fruchtwasser und die elektromyographische Aktivität der mütterlichen Bauchmuskulatur und der Gebärmutter eingeschränkt (Chia et al., 2005; Hasan et al., 2009; Peters et al., 2001; Piéri et al., 2001). Auch der Hautwiderstand und Unterbrechungen im Kontakt zwischen Elektrode und Haut beeinflussen die Signalqualität negativ (Hasan et al., 2009).

Das Rohsignal beinhaltet die elektrische Aktivität des fetalen sowie des mütterlichen Herzens. Bevor das fetale EKG-Signal ausgewertet werden kann, muss die mütterliche EKG Komponente des Rohsignals entfernt werden (Cremer, 1906). Dies birgt insofern weitere Schwierigkeiten, da das fEKG und das mEKG Überlagerungen sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Frequenzbereich aufweisen (Clifford et al., 2014; Hasan et al., 2009; Sameni & Clifford, 2010).

Der fetale QRS-Komplex befindet sich im selben Frequenzspektrum wie der mütterliche QRS-Komplex (Sameni & Clifford, 2010).

Somit bedarf es der Weiterentwicklung von Technologien zur Signalverstärkung und der Entwicklung präziser Algorithmen, die eine zuverlässige Signalverarbeitung ermöglichen.

Im Jahr 2013 wurde von PhysioNet, einer Forschungsgruppe im Bereich der Verarbeitung komplexer physiologischer Signale, ein Wettbewerb zur Entwicklung eines präzisen Algorithmus zur Detektion des fetalen QRS-Komplexes und Bestimmung der QT-Zeit ins Leben gerufen (Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE, Friday, 2014 at 17:22 EDT). Die Ergebnisse der QRS- und QT-Messungen der verschiedenen Herangehensweisen wurden mit den Werten einer Datenbank verglichen, die im Vorhinein anhand simultaner Aufzeichnungen mittels Skalp-Elektrode erstellt wurden und als Goldstandard für den Vergleich der Wettbewerbsteilnehmer dienen. Die eingereichten Arbeiten beschreiben verschiedene Algorithmen, die sowohl zeitliche als auch räumliche und frequenzbasierte Ansätze der Signalverarbeitung umfassen (Clifford et al., 2014). Durch eine Implementierung dieser komplexen Algorithmen in die bisherige Software zur fEKG-Auswertung ist womöglich eine Verbesserung der Signalqualität und damit verbunden eine präzisere Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle zu erwarten.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Signalqualität ist die Durchführung von nächtlichen Langzeitmessungen, welche mit dem tragbaren Monica 24AN möglich sind. Graatsma et al konnte bei dieser Vorgehensweise Signalverluste von lediglich 3-15% nachweisen (Graatsma et al., 2009). Hasan et al brachte den Vorschlag, eine Referenzelektrode am Oberschenkel der Mutter anzubringen und die hierdurch erfasste Muskelaktivität mit dem fEKG-Signal abzugleichen, um auf diese Art und Weise die elektromyographischen Einflüsse zuverlässig vom fetalen EKG-Signal subtrahieren zu können (Hasan et al., 2009).

Darüber hinaus könnte eine Echtzeit-Analyse mit sofortiger Anzeige der fEKG-Rohdaten noch während der Aufzeichnung im Vergleich zur in unserer Studie angewandten Offline-Analyse den Vorteil bringen, dass bei Problemen der fEKG-Registrierung unverzüglich kleinere Anpassungen unternommen werden können (Clifford et al., 2011). Die Studienteilnehmer könnten in diesem Fall dazu aufgefordert werden, ihre Position leicht zu verändern und darauf zu achten, dass ihre Bauchdecke hierbei bestmöglich entspannt ist. Auch die Position der

Elektroden könnte im Falle einer unzureichenden Signalstärke leicht variiert werden, um eine optimale Signalqualität zu erreichen.

Trotz der eingeschränkten Signalqualität ist das nicht-invasive fetale EKG eine kostengünstige, einfach durchzuführende und daher breit einsetzbare Methode zur Bestimmung der Herzzeitintervalle im dritten Trimenon. Mithilfe der Entwicklung spezieller Algorithmen und der kontinuierlichen Verbesserung der bisherigen Methoden besteht die Möglichkeit, mittels nicht-invasivem fetalem EKG Erkenntnisse über die fetale Herzaktivität zu erlangen, die Rückschlüsse auf das fetale Wohlbefinden zulassen.

4.2 AAC und ADC als Parameter des fetalen autonomen Nervensystems

Die Herzfrequenzvariation ist ein geeigneter Parameter zur Beurteilung des fetalen autonomen Nervensystems (Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) und unterliegt sowohl sympathischen als auch vagalen Regulationsmechanismen (Akselrod et al., 1981; Chatow et al., 1995; David et al., 2007; Hoyer, Nowack et al., 2013; van Leeuwen et al., 1999). Eine Beschleunigung der Herzfrequenz ist eher dem sympathischen Nervensystem zuzuordnen, während eine Abnahme der Herzfrequenz vor allem auf parasymphatische Einflüsse zurückzuführen ist (Assali et al., 1977; Hoyer, Nowack et al., 2013; Schneider et al., 2009; Wallwitz et al., 2012). Die Parameter AAC und ADC spiegeln das unterschiedliche Verhalten der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Herzfrequenzanstiegen respektive Herzfrequenzabnahmen wider (Bauer et al., 2006; Rivolta et al., 2014). Einige Forschungsgruppen ordnen daher die AAC (als Fähigkeit des fetalen Herzens zu beschleunigen) dem Sympathikus und die ADC (als Fähigkeit die Herzfrequenz zu verlangsamen) dem Parasympathikus zu (Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011). Jedoch muss die separate Zuordnung der beiden Parameter zu jeweils einem der beiden Subsysteme des ANS als eine zu stark vereinfachte Darstellung dieses komplexen Systems kritisch bewertet werden, da die Akzelerations- und Dezelerationskapazität vielmehr aus der Interaktion von sympathischen und vagalen Einflüssen resultieren (Bauer et al., 2006; Rivolta et al., 2014; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

Daher kann man zunächst nicht davon ausgehen, dass die AAC die sympathische und die ADC die parasymphatische Aktivität widerspiegelt. Um dies zu überprüfen wäre zunächst eine

Untersuchung von AAC und ADC im Tierversuch nach chemischer Sympathektomie bzw. Vagektomie gemäß Jensen et al erforderlich (Jensen et al., 2009).

In der Erwachsenenkardiologie besitzt die Dezelerationskapazität bezüglich der Prognose für die Mortalität nach Myokardinfarkt einen höheren Stellenwert als die Akzelerationskapazität. Dies wird von Bauer et al darauf zurückgeführt, dass nach einem Myokardinfarkt Mechanismen, die die Herzfrequenz verlangsamen gefährlicher und damit klinisch relevanter sind als Mechanismen, die zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz führen (Bauer et al., 2006). In der fetalen Kardiologie besteht Uneinigkeit darin, welcher der beiden Parameter AAC/ADC von höherer klinischer Relevanz ist.

4.2.1 Autonome Regulation bei fetaler Wachstumsverzögerung

In bisherigen Studien wurde die Bestimmung der Akzelerations- und Dezelerationskapazität vor allem zur Differenzierung von Feten mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) verwendet (Fanelli et al., 2013; Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Neben einer Darlegung des Stellenwertes der Akzelerations- und Dezelerationskapazität im aktuellen Forschungsumfeld soll im Folgenden zugleich auf die unterschiedliche Aussagekraft von AAC und ADC in der fetalen Kardiologie eingegangen werden.

4.2.1.1 Aktuelle Studienlage zur AAC/ADC

In einer prospektiven Studie von Fanelli et al mit CTG-Aufzeichnungen von 61 gesunden und 61 IUGR-Feten konnten die mit einer Herzfrequenzabnahme assoziierten Herzfrequenzschwankungen besser zwischen IUGR-Feten und Feten mit normalem Wachstumsverlauf unterscheiden als die mit Herzfrequenzanstiegen verbundenen Veränderungen der Herzfrequenz (Fanelli et al., 2013). Jedoch verwendete diese Forschungsgruppe nicht die Parameter AAC/ADC, sondern führte zwei weitere PRSA-Parameter, die APRS und DPRS (acceleration/deceleration phase-rectified slope) ein. Diese spiegeln im Wesentlichen ebenso wie die AAC/ADC Veränderungen der Herzfrequenz im Zusammenhang mit einer Beschleunigung und Verlangsamung der Herzfrequenz wider. Die bessere Diskriminierung der gesunden und IUGR-Feten mittels der DPRS wird von Fanelli et al darauf zurückgeführt, dass Verlangsamungen der Herzfrequenz bei der Einschätzung einer

fetalen Gefährdung relevanter sind, weil deren zeitlicher Verlauf die Reaktion des Fetus auf eine hypoxische Situation widerspiegelt (Fanelli et al., 2013).

Hingegen zeigten sowohl eine retrospektive Studie von Huhn et al als auch eine prospektive Studie von Lobmaier et al, dass die Akzelerationskapazität AAC als geeigneter Parameter zur Identifizierung von wachstumsrestringierten Feten dient (Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012). Die AAC der IUGR-Feten, und damit die Fähigkeit des fetalen Herzens zu beschleunigen, zeigte sich in beiden Studien im Vergleich zu gesunden Feten erniedrigt. Dies kann womöglich dadurch erklärt werden, dass sowohl eine hohe Variation der Herzfrequenz als auch das Vorhandensein von Akzelerationen auf ein fetales Wohlbefinden hinweisen (Miller & Miller, 2012; Street et al., 1991). Eine verminderte Akzelerationskapazität kann somit im Gegenzug Hinweise auf eine fetale Gefährdung liefern.

Graatsma et al konnten keine Überlegenheit der AAC gegenüber der ADC nachweisen. In einer Beobachtungsstudie mit fEKG-Aufzeichnungen von 30 „small-for-date“ (SFD) Feten wurde eine signifikante Abnahme sowohl der AAC als auch der ADC der SFD-Feten im Vergleich zu gesunden Feten festgestellt (Graatsma et al., 2012). Auch die Arbeitsgruppe von Stampalija et al, die in zwei verschiedenen Studien mittels transabdominellem fetalen EKG die AAC und ADC bei IUGR Feten im Vergleich zu gesunden Feten untersuchte, zeigte gleichermaßen eine Erniedrigung der AAC sowie der ADC in der IUGR Gruppe, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Parametern nachweisen zu können (Stampalija, Casati, Monasta et al., 2015; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

Hieraus lässt sich folgern, dass sowohl die Akzelerations- als auch die Dezelerationskapazität wertvolle Informationen über das fetale autonome Nervensystem liefern und gleichermaßen berücksichtigt werden sollten, bevor die Überlegenheit von einem der beiden Parameter in weiteren Studien eindeutig nachgewiesen werden kann.

Neben der Verwendung der PRSA zur Differenzierung zwischen Feten mit normalem Wachstumsverlauf und IUGR-Feten wurden Veränderungen der AAC/ADC im Zusammenhang mit einer azidotischen Stoffwechselsituation untersucht. Georgieva et al untersuchte in einer retrospektiven Studie, inwiefern sich AAC und ADC als Vorhersagewert einer Azidose bei Geburt eignen (Georgieva et al., 2014). Anhand der CTG-Aufzeichnungen von 7568 schwangeren Frauen während der Geburt kam diese Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass bei Vorliegen einer Azidose sowohl die AAC als auch die ADC erhöht sind und beide somit

gleichermaßen geeignete Parameter für die Vorhersage einer Azidose bei Geburt darstellen (Georgieva et al., 2014). Rivolta et al untersuchte im in-vivo Schaf Modell die Veränderungen von AAC und ADC in einem akut hypoxischen Zustand. Hierzu löste er bei Schafen mittels einer wiederholten Nabelschnurkompression eine akute Hypoxie aus und beobachtete mit zunehmender Azidose eine Zunahme von AAC und ADC (Rivolta et al., 2014). Eine akute Hypoxie scheint somit zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems zu führen, während ein chronischer Sauerstoffmangel wie beispielsweise in einer IUGR Situation zu einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems führt.

4.2.1.2 Aktivierung des ANS bei Feten mit niedrigem Geburtsgewicht

In der vorliegenden Studie beobachteten wir zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Aktivierung des autonomen Nervensystems bei denjenigen Feten, die ein niedriges Geburtsgewicht aufwiesen. Bei keinem der untersuchten Feten lag zum Untersuchungszeitpunkt eine intrauterine Wachstumsrestriktion im Sinne eines Schätzwichts <3. Perzentile oder eines auffälligen Dopplerbefunds in Kombination mit einem Schätzwicht <10. Perzentile vor (Figueras & Gratacós, 2014). Jedoch wiesen 12 der von uns untersuchten Feten ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile auf. Basierend auf der Annahme, dass bei Feten mit einem niedrigen Geburtsgewicht bereits zum Zeitpunkt der Aufzeichnung eine Aktivierung des autonomen Nervensystems zu beobachten war, könnte eine Bestimmung der fetalen Akzelerations- und Dezelerationskapazität womöglich frühzeitig wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer späten Wachstumsverzögerung liefern. Dies ist umso bedeutender, als keine signifikante Korrelation zwischen dem Schätzwicht zum Screeningzeitpunkt und den PRSA abgeleiteten Parametern besteht. Es scheinen also tatsächlich Feten mit einer späten Wachstumsrestriktion, welche zum Screeningzeitpunkt unauffällig waren, detektiert worden zu sein.

Diese milde/späte („late-onset“) Form der fetalen Wachstumsrestriktion (FGR) ist bisher schwierig zu diagnostizieren, da im Gegensatz zur frühen FGR Situation oftmals keine oder nur dezente Auffälligkeiten der fetalen Dopplerwerte zu beobachten sind (Figueras & Gratacós, 2014). Aufgrund von nur selten auftretenden vaskulären Veränderungen bei der „late-onset“ FGR-Situation und einer meist normwertigen Fruchtwassermenge können diese Feten mittels der (doppler-) sonografischen Untersuchung kaum erfasst werden und bleiben häufig unentdeckt (Baschat, 2010). Die frühzeitige Diagnose einer späten Wachstumsrestriktion ist

jedoch durchaus relevant, da diese in der Regel mit einer höheren Rate an Notkaiserschnitten (Cruz-Martinez, Figueras, Hernandez-Andrade, Oros, & Gratacos, 2011b; Savchev et al., 2012) und einem deutlich höheren Risiko für einen intrauterinen Fruchttod einhergehen (Figueras & Gratacós, 2014; Froen, Gardosi, Thurmann, Francis, & Stray-Pedersen, 2004; Trudell, Cahill, Tuuli, Macones, & Odibo, 2013). Im Langzeitverlauf wurde bei diesen Feten zudem eine verzögerte neurovegetative Entwicklung sowie ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen (Comas, Crispi, Cruz-Martinez, Figueras, & Gratacos, 2011; Crispi et al., 2010; Crispi et al., 2012; Cruz-Martinez, Figueras, Hernandez-Andrade, Oros, & Gratacos, 2011a; Figueras et al., 2008; Figueras et al., 2009; Parra-Saavedra et al., 2014; Pérez-Cruz et al., 2015). Es wird vermutet, dass der späten FGR-Situation eine plazentare Minderversorgung zugrunde liegt (Parra-Saavedra et al., 2015). Als wichtiges diagnostisches Kriterium der späten Wachstumsrestriktion etablierte sich in den letzten Jahren das Verhältnis von cerebralem und plazentarem Doppler-Index (Cerebroplacental Ratio CPR) (DeVore, 2015; Figueras & Gratacós, 2014; Oros et al., 2011; Pérez-Cruz et al., 2015).

Während sich die fetalen Anpassungsvorgänge an die eingeschränkte Versorgung bei der frühen Wachstumsrestriktion allmählich entwickeln, ist bei der späten Wachstumsrestriktion ein schnelles Fortschreiten der fetalen Kompromittierung zu beobachten. Da in dem vergleichsweise kurzen Zeitraum der Entwicklung einer plazentaren Insuffizienz bei der späten FGR keine ausreichende Anpassung des Fetus an die Minderversorgung stattfinden kann, zeigen diese Feten nur eine sehr geringe Toleranz gegenüber einer Hypoxie (Figueras & Gratacós, 2014). Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben führt eine chronische Hypoxie bei der frühen FGR-Situation zu einer Beeinträchtigung des fetalen autonomen Nervensystems. Womöglich unterscheiden sich jedoch die autonomen Anpassungsmechanismen der frühen und späten Wachstumsrestriktion.

In unserer Studie zeigte sich eine Aktivierung des autonomen Nervensystems bei denjenigen Feten, die ein niedriges Geburtsgewicht aufwiesen. Dies führt zu der Hypothese, dass eine späte Wachstumsverzögerung im Gegensatz zur frühen FGR womöglich mit einer Aktivierung des fetalen ANS einhergeht. Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass die fetalen Kompensationsmechanismen bei einer beginnenden Unterversorgung zunächst zu einer Aktivierung des ANS führen und es erst mit der Entwicklung einer chronischen Sauerstoffunterversorgung zu einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems kommt.

Wie oben bereits erläutert stellte Rivolta et al fest, dass eine akute Hypoxie zu einer Aktivierung und eine chronische Hypoxie zu einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems führt (Rivolta et al., 2014). Aufgrund des vergleichsweise kurzen zeitlichen Verlaufs der Entwicklung einer späten Wachstumsrestriktion könnten diese Ergebnisse die These erhärten, dass bei der späten FGR-Situation in Form einer beginnenden plazentaren Minderversorgung zunächst eine Aktivierung der autonomen Regulationsmechanismen zu beobachten ist. Erst eine schwerwiegende fetale Gefährdung im Sinne eines chronischen Sauerstoffmangels hat eine eingeschränkte Funktion der autonomen Regulationsmechanismen zur Folge. So weit kommt es bei der späten FGR Situation meist nicht, da diese - am Termin in der Regel sehr gut überwachten - Kinder mit geringer Hypoxietoleranz deutlich schneller mit Dezelerationen im CTG reagieren und in der Folge die Geburt zügig herbeigeführt wird.

Die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen pränatalen Einflussfaktoren und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter im Sinne einer „fetalen Programmierung“ besteht, wurde erstmalig von Barker et al aufgestellt (Barker et al., 1989; Barker & Osmond, 1986). Einige Studien zeigten, dass Feten mit einer späten Wachstumsrestriktion von einem kardiovaskulären Remodeling betroffen sind (Comas et al., 2011; Crispi et al., 2010; Crispi et al., 2012; Cruz-Martinez et al., 2011a; Ijzerman et al., 2003; Pérez-Cruz et al., 2015). Ijzerman et al konnten zeigen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer erhöhten sympathischen Aktivität im Erwachsenenalter und einer Blutdruckerhöhung assoziiert ist (Ijzerman et al., 2003). Dies unterstützt die Hypothese, dass bei Vorliegen einer späten Wachstumsrestriktion eine Aktivierung des autonomen Nervensystems eventuell schon intrauterin im Sinne der „fetalen Programmierung“ zu beobachten ist.

Einschränkend muss hierbei allerdings betrachtet werden, dass lediglich 12 der von uns untersuchten Feten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (SGA) aufwiesen. Des Weiteren muss eine Beeinflussung des Ergebnisses durch potentielle Confounder in Betracht gezogen werden. Hierbei stellen sowohl das Gestationsalter als auch das maternale Alter mögliche Confounder dar (s. Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3).

Für eine aussagekräftige Untersuchung der Vorhersagekraft der AAC/ADC in Bezug auf eine späte Wachstumsrestriktion bedarf es weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl an SGA-Neugeborenen. Abgesehen von den Limitationen der hier präsentierten Studie liefern unsere

Ergebnisse jedoch einen Anhaltspunkt dafür, dass sowohl die Akzelerations- als auch die Dezelerationskapazität als diagnostische Parameter im Hinblick auf eine späte Wachstumsverzögerung dienen können. Dies ist von umso größerer Bedeutung, als die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung einer solchen Situation bisher sehr begrenzt sind und die späte Wachstumsrestriktion somit nach wie vor eine große Herausforderung an die klinische Betreuung der betroffenen Feten darstellt. Gemäß der Untersuchungen von IJzerman et al geht eine Sympathikus-Aktivierung im Sinne eines *fetal programming* zudem mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter einher (IJzerman et al., 2003). Dies bedeutet, dass die Bestimmung der fetalen Akzelerations- und Dezelerationskapazität womöglich nicht nur einen Einfluss auf das unmittelbar perinatale Outcome hat, sondern entsprechende präventive Maßnahmen womöglich zusätzlich das Risiko der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter senken können (Pérez-Cruz et al., 2015).

4.2.2 Veränderung des sympatho-vagalen Gleichgewichts im Schwangerschaftsverlauf

In der vorliegenden Studie wurden Veränderungen der Akzelerations- sowie Dezelerationskapazität in Abhängigkeit vom Gestationsalter untersucht. Hierbei zeigte sich von der 32. SSW bis hin zum errechneten Geburtstermin keine signifikante Veränderung der AAC sowie der ADC. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Graatsma et al überein, die anhand von 90 Feten von der 20. bis zur 40. SSW und jeweils unauffälligem Schwangerschaftsverlauf die Werte für die AAC und ADC bestimmten und ebenfalls keinen wesentlichen Einfluss des Gestationsalters auf die Akzelerations- und Dezelerationskapazität feststellten (Graatsma et al., 2012). Wie bereits in Abschnitt 1.2 beschrieben, deuten zahlreiche Studien darauf hin, dass im Verlauf der Schwangerschaft eine Verschiebung von zunächst überwiegend sympathischem Einfluss im ersten Trimenon hin zu einer zunehmend verstärkten vagalen Aktivität stattfindet (Assali et al., 1977; Fukushima et al., 2008; Lauletta, Ana Luisa Fernandes et al., 2014; Schneider et al., 2009). Im dritten Trimenon scheint sich eine zunehmende Integration der sympathischen und parasympathischen Einflüsse zu vollziehen, was als Zeichen einer grundlegenden Organisation des fetalen ANS in diesem Zeitraum zu werten ist (David et al., 2007; Schneider et al., 2009). Die nahezu konstanten Werte sowohl für die AAC als auch für die ADC in unserer Studie stützen die These, dass sich im dritten Trimenon ein Gleichgewicht der sympathischen und vagalen Aktivität einstellt. Andere Studien wiederum

kamen zu dem Ergebnis, dass gegen Ende der Schwangerschaft die parasympathischen Einflüsse gegenüber den sympathischen Einflüssen überwiegen (Schneider et al., 2008; Schneider et al., 2009; van Laar, Judith O E H et al., 2014).

Ab dem errechneten Geburtstermin zeigte sich in unserem Studienkollektiv ein signifikanter Abfall sowohl der AAC als auch der ADC im Vergleich zur 39. kompletten SSW. Dies weist auf eine Beeinträchtigung des fetalen autonomen Nervensystems ab dem Geburtstermin hin. Laut Definition spricht man ab der 40. SSW von einer Terminüberschreitung und erst ab der 42. SSW von einer Übertragung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2014). Das mit einer Terminüberschreitung verbundene erhöhte Risiko der perinatalen Morbidität und Mortalität wird primär auf die verminderte Reservekapazität der Plazenta zurückgeführt (Vorherr, 1975). Die hierfür verantwortlichen Veränderungen setzen nicht erst mit Erreichen der 42. SSW Woche ein, sondern stellen vielmehr einen kontinuierlichen Prozess dar. Gemäß Vorherr et al sind erste Zeichen einer fetalen „Überreife“ im Sinne einer beginnenden Plazentainsuffizienz bereits ab der 38. SSW zu beobachten (Vorherr, 1975).

Die eingeschränkte Versorgung des Fetus bei Terminüberschreitung lässt sich auch anhand der fetalen Herzfrequenzmuster erkennen. Serra et al und Bartnicki et al beobachteten bei übertragenen Schwangerschaften eine signifikant höhere Anzahl an anhaltenden Dezelerationen bei gleichzeitig geringerer Anzahl an Akzelerationen, eine verminderte Variation der Herzfrequenz sowie verminderte Kindsbewegungen (Bartnicki, Ratanasiri, Meyenburg, & Saling, 1992; Serra, Bellver, Moulden, & Redman, 2009).

Hoyer et al führte zur Beurteilung des autonomen Nervensystems den Fetal Autonomic Brain Age Score (fABAS) ein, der verschiedene lineare und nicht-lineare HRV-Parameter kombiniert. Die Parameter des fABAS erfassen die Amplitude der Herzfrequenzvariation, die Komplexität und die Entwicklung bestimmter Herzfrequenzmuster (Hoyer, Tetschke et al., 2013). In einer Studie mit 418 gesunden Feten von der 20. bis zur 40. SSW war eine Abnahme des fABAS ab der 39. SSW zu erkennen. Allerdings wurde dieser Trend nicht auf Signifikanz überprüft (Hoyer et al., 2014).

Diese Beobachtungen weisen in Vereinbarkeit mit unseren Untersuchungsergebnissen auf eine verminderte Fähigkeit der autonomen Regulierung sympathovagaler Einflüsse bei Überschreitung des errechneten Geburtstermins hin.

4.2.3 Abnahme der ANS-Aktivität mit zunehmendem maternalen Alter

Zudem beobachteten wir in der vorliegenden Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der AAC und ADC und dem Alter der Mutter. Ein höheres maternales Alter ist mit einer niedrigeren Akzelerations- sowie Dezelerationskapazität assoziiert, was auf eine verminderte Aktivität des fetalen ANS hinweist. Dies könnte auf das mit zunehmendem Alter erhöhte Risiko vaskulärer Veränderungen, die mit einer eingeschränkten plazentaren Perfusion einhergehen, zurückzuführen sein. Analog zu einer Beeinträchtigung des ANS aufgrund einer beginnenden plazentaren Insuffizienz bei Terminüberschreitung kann womöglich auch eine altersbedingt eingeschränkte plazentare Versorgung des Fetus zu einer verminderten sympathischen und parasympathischen Aktivität führen.

Diverse Studien konnten zeigen, dass ein höheres maternales Alter (je nach Studie ab 35 bzw ab 40 Jahren) einen unabhängigen Risikofaktor sowohl für das Vorliegen einer Plazenta praevia (Klemetti, Gissler, Sainio, & Hemminki, 2016; Matsuda et al., 2011, 2011) als auch für eine vorzeitige Plazentalösung (Blumenfeld et al., 2014; Matsuda et al., 2011; Parker & Werler, 2014; Raymond & Mills, 1993; Sheiner et al., 2003) darstellt. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass übermäßiger oxidativer Stress zu einer Schädigung von plazentaren Lipiden, Proteinen und DNA führt, was eine vorzeitige Alterung der Plazenta zur Folge hat (Sultana et al., 2017). Ähnliche Mechanismen könnten auch einer plazentaren Funktionseinschränkung bei höherem maternalen Alter zu Grunde liegen. Cano et al untersuchten in einer prospektiven Studie die plazentare Funktion bei 69 Schwangerschaften mit Zustand nach in-vitro Fertilisation mittels wiederholten Endometrium-Biopsien, welche bei Schwangeren über 40 Jahren eine deutlich schlechtere Vaskularisation aufwiesen (Cano, Simon, Remohi, & Pellicer, 1995). Eine weitere Studie zeigte, dass ein maternales Alter über 35 Jahren bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht mit einem signifikant niedrigeren Gewicht der Plazenta assoziiert ist (Jongh, Mackley, Jain, Locke, & Paul, 2015).

Ob das Alter der Mutter jedoch tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Plazentainsuffizienz ist, muss kritisch betrachtet werden. Untersuchungen von Miller et al konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem maternalen Alter und Hinweisen auf eine plazentare Minderversorgung in Form von abnormalen Herzfrequenzmustern, einer Wachstumsretardierung oder einer erniedrigten Fruchtwassermenge feststellen (Miller & Miller, 2012). Weitere Studien konnten zudem kein

signifikant erhöhtes Risiko einer Plazentalösung bei höherem maternalen Alter nachweisen (Boisrame et al., 2014; Klemetti et al., 2016). Nicht zuletzt müssen potentielle Confounder berücksichtigt werden, die mit einem höheren maternalen Alter einhergehen. Hierzu zählen die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften, die höhere Rate an assistierter Reproduktion und der sozioökonomische Status (Delbaere et al., 2007). Schwangerschaften im fortgeschrittenen Alter sind zudem mit einer höheren Rate an Schwangerschaftskomplikationen wie einem Gestationsdiabetes oder einem Hypertonus verbunden (Delbaere et al., 2007). In unserer Studie lagen allerdings keine derartigen Risikofaktoren vor. Der niedrige Korrelationskoeffizient von 0,2 spricht lediglich für einen schwachen Zusammenhang zwischen maternalem Alter und der Aktivität des autonomen Nervensystems. Darüber hinaus waren nur 34 (22%) unserer Studienteilnehmerinnen älter als 35 Jahre. Dieses Alter wird in bisherigen Studien als Cut-Off-Wert für die Untersuchung eines fortgeschrittenen maternalen Alters als Risikofaktor für eine Plazentainsuffizienz und damit verbundene Komplikationen diskutiert (Delbaere et al., 2007; Miller, 2005).

Zur näheren Untersuchung eines tatsächlichen Zusammenhangs zwischen maternalem Alter und der Akzelerations- sowie Dezelerationskapazität müssten daher weitere, auf mögliche Confounder korrigierte Studien mit einem direkten Vergleich der verschiedenen Altersgruppen durchgeführt werden.

4.2.4 Vergleich mit weiteren HRV-Parametern

Die Kurzzeitvariation STV nach Dawes Redman ist ein wichtiger klinischer Parameter zur Beurteilung des fetalen Wohlbefindens. Physiologisch können die AAC und ADC als komplementäre Hälften der STV betrachtet werden (Georgieva et al., 2014). Während die AAC und ADC die Veränderungen der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Herzfrequenzanstiegen und einer Herzfrequenzabnahme getrennt voneinander beurteilen, umfasst die STV beide Komponenten gleichermaßen (Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). In unserer Studie zeigte sich eine starke Korrelation der STV und der AAC/ADC. Dies stimmt mit den Ergebnissen bisheriger Studien überein (Fanelli et al., 2013; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012). Die Kurzzeitvariation STV ist ein relevanter Parameter für die Diagnose und Überwachung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Jedoch zeigten sich die AAC und ADC in diversen Studien bezüglich der Erkennung einer IUGR-Situation der STV überlegen (Fanelli et al., 2013; Graatsma et al., 2012; Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012; Signorini et al.,

2014). Signorini et al verglichen neben der STV zahlreiche weitere Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (time domain, frequency domain, non-linear, PRSA) bezüglich der Differenzierung zwischen gesunden Feten und IUGR Feten. Hierbei zeigte sich, dass die nicht-linearen Methoden und die PRSA-Parameter am besten zwischen Feten mit normalem Wachstum und IUGR-Feten differenzieren konnten (Signorini et al., 2014). Da die AAC zudem bei Vorliegen einer Wachstumsrestriktion bereits früher Veränderungen aufweist als die STV, scheint die phasengleichgerichtete Signalmittelung eine geeignetere Methode zur Erkennung einer Wachstumsrestriktion zu sein als die Analyse nach Dawes Redman (Lobmaier et al., 2012; Lobmaier et al., 2016). Auch bei der Prädiktion der Azidose unter der Geburt sind die PRSA Parameter der STV überlegen (Georgieva et al., 2014). In unserer Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung der STV nach dem Geburtstermin sowie weder eine Korrelation mit dem maternalen Alter noch mit dem Geburtsgewicht. Diese Tendenzen konnten lediglich mittels der AAC und ADC festgestellt werden. Den bisherigen Daten zufolge scheint die PRSA Methode somit der Analyse nach Dawes Redman überlegen zu sein.

Um letztendlich der Komplexität der autonomen Regulationsmechanismen gerecht zu werden, sollten verschiedene Parameter der Herzfrequenzvariabilität gleichermaßen berücksichtigt werden (Signorini et al., 2014). Hoyer et schlug hierzu die Einführung eines „Autonomic Brain Age Score“ vor, der auf fünf verschiedenen HRV-Parametern basiert und sich gegenüber der Kurzzeitvariation STV als Vorhersagewert für die Reifung des fetalen ANS überlegen zeigte (Hoyer et al., 2014). Die hier vorgestellte Studie lässt darauf schließen, dass die AAC und ADC hilfreiche Parameter bei der Einschätzung der fetalen Reifung sind. Unter der Annahme, dass die Kombination verschiedener HRV-Parameter die Aktivität des autonomen Nervensystems besser erfasst als einzelne Parameter, sollten die AAC und ADC hierbei in jedem Fall berücksichtigt werden.

4.2.5 Vergleich der Filtereinstellungen

In der vorliegenden Studie wurden die AAC und ADC jeweils für Filterlänge T=10 Sekunden und Filterlänge L=100 Sekunden sowie für T=5 Sekunden und L=45 Sekunden berechnet. Der T-Wert dient der Eingrenzung des Frequenzspektrums, das bei der Auswahl der Ankerpunkte berücksichtigt wird (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006; Rivolta et al., 2014; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Mit zunehmenden T-Werten werden verstärkt auch Signalanteile niedriger Frequenzen in die

Analyse miteinbezogen (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006; Sassi et al., 2014; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Der Parameter L beschreibt den Zeitraum vor und nach einem Ankerpunkt, der in die Berechnung der AAC bzw. ADC mit eingeht. L muss größer sein als die langsamste Oszillation der Herzfrequenz, die in der Analyse detektiert werden soll (Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G, 2006). In vorherigen Studien wurden verschiedene Filtereinstellungen miteinander verglichen.

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei der Anwendung der phasengleichgerichteten Signalmittelung auf CTG-Daten per Doppler Ultraschall detektierte Herzschläge zugrunde liegen, während bei der Anwendung der PRSA Methode auf fetale EKG Daten tatsächliche Schläge (real „beat to beat“) für die Bestimmung der optimalen Filterbedingungen verwendet werden (Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Bezüglich der Einheit des Parameters T wurde in den CTG Studien T in Sekunden und in den fEKG Studien T in Herzschlägen angegeben.

Lobmaier et al und Huhn et al wählten T=10 Sekunden und L=100 Sekunden als am besten geeignete Filtereinstellung (Huhn et al., 2011; Lobmaier et al., 2012). Untersuchungen von Georgieva et al ergaben optimale Werte für $5 < T < 10$ sowie für $35 < L < 55$, weshalb diese Arbeitsgruppe die Einstellung T=5 Sekunden und L=45 Sekunden verwendete (Georgieva et al., 2014).

Die oben genannten Studien wandten die phasengleichgerichtete Signalmittelung jeweils auf ein CTG-Signal an und gaben den Parameter T in der Einheit Sekunden an. Bei einer fetalen Herzfrequenz von 140 spm entspräche T=10 Sekunden circa 23 Herzschlägen bzw entsprechend 22 RR Intervallen (bei FHF 160 spm entspricht T=10 Sekunden circa 27 Herzschlägen, bei FHF=120 spm ca 20 Herzschlägen). T=5 Sekunden entspricht analog dazu für FHF=140 spm circa 12 Herzschlägen (für FHF 120 spm ca 10 Herzschläge, für FHF 160 spm ca 13 Herzschläge).

Stampalija et al und Rivolta et al nutzten ein fetales EKG Signal als Grundlage für die Berechnung der PRSA Parameter. Im Gegensatz zum CTG werden hierbei tatsächliche Herzschläge, sogenannte „real beat-to-beat“-Daten, aufgezeichnet. Der Parameter T wird jeweils in der Einheit „Herzschläge“ angegeben, wobei dies nicht in allen Studien explizit

angegeben wird. Stampalija et al betrachtete $7 < T < 15$ Herzschläge als geeignete Filtereinstellung und Rivolta et al fand eine besonders gute Performance für Werte von T zwischen 3 und 5 Herzschlägen (Rivolta et al., 2014; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015).

Wie im vorherigen Abschnitt erläutert, entspricht $T=10$ s bei der Anwendung der PRSA Methode auf CTG Daten je nach fetaler Herzfrequenz etwa 23 Herzschlägen und $T=5$ etwa 12 Herzschlägen, was deutlich höheren T Werten als den von Stampalija et al und Rivolta et al vorgeschlagenen Filterbedingungen bei Anwendung auf fEKG Daten entspricht.

Mittels CTG generierte FHF-Daten unterliegen methodebedingt einer gewissen Ungenauigkeit aufgrund der geringen Samplingfrequenz von ca 4 Hz und Berechnung der RR-Intervalle anhand von Herzbewegungen anstelle der elektrischen Aktivität selbst (Lobmaier et al., 2012; Stampalija, Casati, Montico et al., 2015). Das fetale EKG hingegen generiert Echtzeit beat-to-beat Daten und arbeitet mit einer Samplingfrequenz von 100-1000 Hz (Lobmaier et al., 2012). Insofern ist eine Vergleichbarkeit der Parameter T bei Anwendung der PRSA Methode auf CTG- und EKG-Daten nur eingeschränkt gegeben. Ein aussagekräftiger Vergleich ist nur innerhalb derselben Methode möglich.

Die von uns gewählten Einstellungen 10/100 und 5/45 entsprechen den bislang verwendeten Filterbedingungen der anderen PRSA Studien bei Anwendung auf CTG Daten. Die Ergebnisse für die PRSA Parameter stimmten in der vorliegenden Studie für beide Filtereinstellungen weitgehend überein, jedoch zeigte sich für $T=5$ und $L=45$ kein Abfall der ADC nach dem Geburtstermin und keine Korrelation der AAC und ADC mit dem maternalen Alter. Allerdings lässt sich allein darauf basierend nicht ausreichend beurteilen, inwiefern die Werte der AAC/ADC für $T=10$ und $L=100$ womöglich aussagekräftiger sind als für $T=5$ und $L=45$.

Für die konkrete klinische Verwendung sollten für jede Indikation erneut die optimalen Filterbedingungen untersucht und festgelegt werden.

4.3 Limitationen

Auch wenn eine Bestimmung der Herzzeitintervalle mithilfe des nicht-invasiven fetalen EKGs bei einem Großteil der von uns untersuchten Feten möglich war, muss einschränkend genannt werden, dass wir nur Studienteilnehmerinnen ab der 32. SSW in unsere Studie einschlossen. Dies ist insofern relevant, als fetale Arrhythmien oftmals bereits in einem früheren Schwangerschaftsalter auftreten (Wacker-Gussmann et al., 2014). Auch in der 32. SSW war die Signalqualität in einigen Aufzeichnungen unzureichend für eine adäquate Auswertung der Herzzeitintervalle. Vorherige Studien konnten zeigen, dass die Signalqualität in der sogenannten Vernix-Periode von der 28. bis zur 32. SSW aufgrund der elektrisch isolierenden Eigenschaften der Vernix caseosa stark eingeschränkt ist (Chia et al., 2005; Oostendorp et al., 1989; Piéri et al., 2001). Vor der 32. SSW scheint das nicht-invasive fetale EKG aufgrund des hohen Signalverlusts somit keine geeignete Methode zur Untersuchung der fetalen Erregungsleitung zu sein. Auch wenn der Anteil der erfolgreichen Messungen in den höheren Schwangerschaftswochen deutlich zunahm, konnte bei einzelnen Feten nach wie vor keine Bestimmung der Herzzeitintervalle erfolgen. In den vorherigen Abschnitten wurden hierfür ursächliche Einflussfaktoren bereits ausführlich diskutiert. Zuverlässige Screening-Untersuchungen auf fetale Rhythmusstörungen sind mittels nicht-invasivem fetalem EKG somit bisher nur eingeschränkt möglich.

Ein weiterer limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist, dass die Veränderungen der fetalen Herzzeitintervalle im Schwangerschaftsverlauf anhand einer Querschnittsstudie beurteilt wurden. Ein longitudinales Studiendesign könnte womöglich besser die Entwicklung der Herzzeitintervalle unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede abbilden (Comani et al., 2005). Darüber hinaus unterliegen manuelle CTI-Messungen stets einer Inter- und Intra-Ratervariation, die mit einer Messungenauigkeit einhergeht.

Durch die Verwendung einer hohen Anzahl an gemittelten Komplexen kann das Signal-Rausch-Verhältnis optimiert werden (Stinstra et al., 2002). Aufgrund der physiologischen Variation der Herzfrequenz kann jedoch die Länge der aufeinanderfolgenden Herzzeitintervalle von einem Herzschlag zum nächsten variieren (Comani et al., 2005). Kurzzeitige Veränderungen der Herzzeitintervalle wurden daher bei der Beurteilung der fetalen EKG-Morphologie anhand von 1000 gemittelten Komplexen nicht berücksichtigt.

Auch die Bestimmung der fetalen Akzelerations- und Dezelerationskapazität unterliegt gewissen Einschränkungen. So wurde nicht zwischen verschiedenen Verhaltenszuständen unterschieden, obwohl diese bekanntermaßen einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariation haben (Fukushima et al., 2008; Hoyer, Nowack et al., 2013; Schneider et al., 2009). Diese wurden in der vorliegenden Studie nur insofern berücksichtigt, als die Aufzeichnungen über eine Dauer von 40 Minuten durchgeführt wurden und in dieser Zeitspanne in der Regel sowohl Ruhephasen als auch aktive Phasen des Fetus beobachtet werden (Dawes et al., 1982; Nijhuis et al., 1982). Bei der Analyse der Herzfrequenzvariation gelten zudem die fetale Herzfrequenz, die Tageszeit, das Geschlecht der Feten und das mütterliche Stresslevel als potentielle Confounder (Lange et al., 2005; Wallwitz et al., 2012). Auch wenn sich in unseren Ergebnissen keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede zeigten und die Messungen ausschließlich tagsüber durchgeführt wurden, sind Einflüsse durch einen der genannten Störfaktoren nicht auszuschließen.

Eine Limitation in der Anwendung der PRSA-Methode im Allgemeinen besteht darin, dass sie bisher nur offline erfolgen kann. Eine direkte Online-Analyse hätte den Vorteil einer schnellen und zeitnahen Auswertung der fetalen Herzfrequenzwerte.

Die womöglich größte Einschränkung in der HRV-Analyse mittels CTG besteht allerdings darin, dass sie keine Analyse der tatsächlichen „beat-to-beat“ Variation ermöglicht. Dies ist der niedrigen Samplingfrequenz von ca 4 Hz und damit geringen zeitlichen Genauigkeit des CTG-Signals geschuldet. Eine sehr viel höhere zeitliche Auflösung im Sinne eines „beat-to-beat“ Signals der fetalen Herzfrequenz kann durch fEKG-Aufzeichnungen erzielt werden. Aufgrund von technischen Schwierigkeiten konnte bislang keine Bestimmung der Akzelerations- und Dezelerationskapazität anhand des fetalen EKG-Signals unserer Rohdaten erfolgen. Dies ist womöglich dadurch zu erklären, dass das fetale EKG-Signal in der Regel zahlreiche, sekundenlange Unterbrechungen aufweist. Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, war bei einigen der von uns aufgezeichneten fEKGs ein hoher Signalverlust zu verzeichnen. Das fetale EKG-Rohsignal müsste somit zunächst manuell aufbereitet und stark verrauschte Signalanteile entfernt werden, sodass das fEKG-Signal für die Analyse mittels PRSA verwendet werden kann.

4.4 Ausblick

Das nicht-invasive fetale EKG ist eine kostengünstige und einfach zu handhabende Methode zur Untersuchung des fetalen Erregungsleitungssystems und erwies sich in der vorliegenden Studie als eine geeignete Methode zur Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle im dritten Trimenon. Bei kontinuierlicher Verbesserung der zugrundeliegenden Algorithmen können womöglich auch im zweiten Trimenon gute Erfolgsraten für die Aufzeichnung des fetalen EKGs erzielt werden. Hierzu bedarf es einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Ingenieuren im Bereich Bioengineering und Medizinern. Die morphologische Analyse des fetalen EKGs kann Hinweise auf eine Beeinträchtigung der fetalen Versorgung, fetale Rhythmusstörungen und auch auf das Vorliegen einer kardialen Hypertrophie liefern. Wenn Störungen der Erregungsleitung bereits intrauterin festgestellt werden können, besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Überwachung der betroffenen Feten und in einem weiteren Schritt könnte dann auch eine entsprechende Therapie in die Wege geleitet werden. Basierend auf den von uns erstellten Normwerten bedarf es nun weiterer Studien, die den diagnostischen Wert des nicht-invasiven fetalen EKG (Monica AN) anhand von Feten mit Risikokonstellationen – beispielsweise mit einem erhöhten Risiko fetaler Rhythmusstörungen bei bereits diagnostiziertem angeborenem Herzfehler oder bei rheumatologischen Erkrankungen der Mutter (Wacker-Gussmann et al., 2014) – eingehend untersuchen. Erst wenn Normwerte für die fetalen Herzzeitintervalle vorliegen, kann aus der Anwendung des nicht-invasiven fetalen EKGs ein klinischer Nutzen im Hinblick auf die Erkennung fetaler Reizleitungsstörungen gezogen werden.

Die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität erwiesen sich in vorherigen Studien als wertvolles diagnostisches Tool zur Einschätzung des fetalen Wohlbefindens. Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass diese beiden Parameter des fetalen autonomen Nervensystems womöglich als Indikatoren für die Entwicklung einer späten Wachstumsrestriktion dienen könnten. Um diese Hypothese zu erhärten, ist die Durchführung einer longitudinalen Studie mit einer hohen Anzahl an Feten mit später Wachstumsrestriktion erforderlich. Zudem bedarf es in Zukunft für eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Studien einer einheitlichen Festlegung des verwendeten Aufzeichnungsgeräts und der Samplingfrequenz. Die frühzeitige Erkennung einer potentiellen fetalen Gefährdung im Sinne einer späten Wachstumsrestriktion eröffnet neue Möglichkeiten einerseits bezüglich des

pränatalen Managements sowie andererseits in Bezug auf postnatale präventive Strategien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos dieser Feten im Erwachsenenalter. Einblicke in die Reifung des fetalen autonomen Nervensystems zu erlangen, ist somit nicht nur für das Leben in utero sondern für das gesamte spätere Leben von großer Bedeutung.

Wenn man in Zukunft die Vorteile und Möglichkeiten des nicht-invasiven fetalen EKGs (Bestimmung der Herzzeitintervalle und einfache Handhabung) mit der Anwendung der PRSA-Methode auf das fetale EKG-Signal (Beurteilung des fetalen autonomen Nervensystems) in einer einzigen Untersuchung kombinieren und in Echtzeit auswerten könnte, dann könnte allein die kritische Bewertung aller Facetten der fetalen Herzaktion bereits wertvolle Informationen über die Entwicklung und das Wohlbefinden des Fetus liefern. Die Festlegung von Normwerten bildet hierbei die Grundlage für die Erkennung all jener Feten, die womöglich einer intrauterinen Beeinträchtigung unterliegen und somit eine intensivierete Betreuung benötigen.

5 Zusammenfassung

Pränatale Überwachungsmethoden dienen dazu, anhand verschiedener Parameter den Zustand des Fetus zu beurteilen. Hierzu zählen sowohl Indikatoren des fetalen Wachstums und der fetalen Reifung als auch Hinweise auf die Sauerstoffversorgung, die neurovegetative Entwicklung und die Herzfunktion der Feten (Lewis, 2003). Die Beurteilung der kardialen Aktivität ist hierbei in zweierlei Hinsicht relevant. Auf der einen Seite können anhand der fetalen Herzzeitintervalle wertvolle Informationen über das kardiale Erregungsleitungssystem gewonnen werden, während auf der anderen Seite die Herzfrequenzvariation Rückschlüsse auf die Aktivität des fetalen autonomen Nervensystems (ANS) zulässt (Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Zur präzisen Einschätzung des klinischen Zustands der Feten ist zunächst ein umfassendes Verständnis der physiologischen Vorgänge im fetalen Herzen sowie der Entwicklung der autonomen Regulationsmechanismen im Verlauf der Schwangerschaft erforderlich.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung von Normwerten sowohl für die fetalen Herzzeitintervalle (CTI) als auch für die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität (AAC und ADC) als Parameter der Herzfrequenzvariation. Zusätzlich wurden maternale Einflussfaktoren sowie eine Korrelation der Parameter mit dem Geburtsoutcome untersucht.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 149 Studienteilnehmerinnen wurden bei 15-18 Frauen pro Schwangerschaftswoche (32+0 bis 41+0) zeitgleich fEKG-Aufzeichnungen mittels nicht-invasivem fetalem EKG (Monica AN24) und CTG-Aufzeichnungen mittels Oxford-CTG (Sonicaid Team Care) durchgeführt. Anschließend wurden in einer Offline-Analyse der fetalen EKGs die fetalen Herzzeitintervalle bestimmt. Die Auswertung der CTGs erfolgte einerseits anhand der Analyse nach Dawes Redman sowie andererseits mittels phasengleichgerichteter Signalmittelung (PRSA).

Fetale Herzzeitintervalle

Die Messung der fetalen Herzzeitintervalle wurde mittels nicht-invasivem fetalen EKG durchgeführt. Hierbei erfolgt eine Ableitung der elektrischen Herzströme des Fetus über die Bauchdecke der Mutter. Dies ist eine sehr kostengünstige und einfach zu handhabende Methode zur Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle und besitzt daher das Potential, flächendeckend und routinemäßig zur pränatalen Überwachung eingesetzt zu werden (Arya et al., 2015).

Trotz teilweise hoher Signalverluste konnten bei 79% der fEKGs die fetalen Herzzeitintervalle bestimmt werden. Mit zunehmendem Gestationsalter zeigte sich eine Verbesserung der Signalqualität, was auf den verminderten Einfluss der Vernix caseosa zurückgeführt werden kann (Oostendorp et al., 1989). In der vorliegenden Studie war im Verlauf der Schwangerschaft eine signifikante Zunahme der Dauer der P-Welle als Korrelat der Vorhofferregung zu beobachten. Dies ist womöglich durch das Wachstum des fetalen Herzens mit Zunahme der myokardialen Muskelmasse zu erklären (Chia et al., 2005; Pardi et al., 1986). Alle weiteren Herzzeitintervalle zeigten keine Korrelation mit dem Gestationsalter. Die in dieser Studie erhobenen Werte für die fetalen Herzzeitintervalle stimmen weitgehend mit den Ergebnissen bisheriger CTI-Studien überein (s. *Tabelle 13*).

Das nicht-invasive fetale EKG erwies sich anhand der vorliegenden Studie als geeignete Methode zur Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle im dritten Trimenon. Die größte Einschränkung in der Anwendung des fEKGs ergibt sich durch die schlechte Signalqualität während der Vernixperiode. Bei kontinuierlicher Verbesserung der zugrundeliegenden Algorithmen zur Extraktion des fetalen EKG-Signals könnte diese einfache und kostengünstige Methode in Zukunft einen zunehmenden Stellenwert in der pränatalen Überwachung einnehmen.

Fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität

Zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenzvariation wird standardmäßig das CTG verwendet. Hierbei werden im aktuellen Forschungsumfeld verschiedene Parameter diskutiert. In den letzten Jahren gewann die phasengleichgerichtete Signalmittelung, die ursprünglich aus der Erwachsenenkardiologie stammt, zunehmend an Bedeutung (Bauer et al., 2006). Die aus dieser Methode abgeleiteten Parameter – die mittlere Akzelerationskapazität und

Dezelerationskapazität – beschreiben die Fähigkeit des fetalen Herzens zu beschleunigen bzw. zu verlangsamen. Die Methode der phasengleichgerichteten Signalmittelung kann die gesamte dynamische Kapazität der autonomen Regulationsmechanismen anhand von zwei Werten abbilden (Bauer et al., 2006). Die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität liefern somit wertvolle Informationen über die Funktion des fetalen autonomen Nervensystems.

In Bezug auf die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität boten insbesondere die Veränderungen im Schwangerschaftsverlauf, die Korrelation mit dem maternalen Alter sowie die Korrelation mit dem Geburtsgewicht wesentliche Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen.

Von der 32. SSW bis zum errechneten Geburtstermin war keine Veränderung der sympatho-vagalen Aktivität zu beobachten. Ab dem errechneten Geburtstermin war jedoch ein signifikanter Abfall sowohl der AAC als auch der ADC zu verzeichnen. Dies weist auf eine verminderte Fähigkeit der autonomen Regulierung bei Terminüberschreitung hin und kann womöglich durch die oftmals mit einer Terminüberschreitung einhergehende verminderte placentare Versorgung erklärt werden (Bartnicki et al., 1992; Vorherr, 1975). Die eingeschränkte Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Fetus spiegelt sich in einer verminderten Aktivität des fetalen ANS wider.

Des Weiteren ergaben die Untersuchungen eine Beeinträchtigung des fetalen ANS mit zunehmendem maternalen Alter. Dies ist womöglich auf die bei älteren Müttern oftmals vorhandenen vaskulären Veränderungen und die damit verbundene schlechtere Versorgungssituation dieser Feten zurückzuführen (Delbaere et al., 2007). Eine Minderversorgung wiederum geht mit einer verminderten Reaktivität der fetalen Herzfrequenz einher (Baschat, 2004).

Darüber hinaus zeigte sich eine Aktivierung des autonomen Nervensystems bei Feten mit einem niedrigen Geburtsgewicht. Zum Zeitpunkt der Aufzeichnung lagen bei keinem der untersuchten Feten Hinweise auf eine frühe Wachstumsretraktion vor. Jedoch wiesen 12 der Feten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile auf. Basierend auf der Beobachtung, dass bei Feten mit niedrigem Geburtsgewicht zum Zeitpunkt der Aufzeichnung bereits eine Aktivierung des autonomen Nervensystems vorlag, könnten die AAC und ADC womöglich

frühzeitig wichtige Hinweise bei der Erkennung einer späten Wachstumsrestriktion liefern. Dieses Ergebnis ist von umso größerer Relevanz, als zum Screeningzeitpunkt noch keine signifikante Korrelation zwischen Schätzwicht und den PRSA abgeleiteten Parametern vorlag, es sich in diesen Fällen also tatsächlich um das Vorliegen einer späten Wachstumsrestriktion handelt. Da in bisherigen Studien bereits gezeigt werden konnte, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zudem mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter verbunden ist (IJerman et al., 2003), könnte die Berücksichtigung der ACC und ADC in der pränatalen Überwachung womöglich nicht nur einen Einfluss auf das unmittelbare perinatale Outcome, sondern auf das gesamte Leben der betroffenen Feten haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen somit die Annahme bisheriger Studien, dass die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität als Parameter des fetalen autonomen Nervensystems wertvolle Informationen zur Einschätzung des fetalen Wohlbefindens liefern.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten erstmals Normwerte für die fetalen Herzzeitintervalle sowie für die fetale Akzelerations- und Dezelerationskapazität bestimmt werden. Inwiefern Veränderungen der von uns untersuchten Parameter Rückschlüsse auf die klinische Situation des Fetus zulassen und welche therapeutische Konsequenz sich daraus ergibt, muss in weiteren Studien eingehend untersucht werden. Die vorliegende Studie dient hierzu als Grundlage und trägt zu einer kontinuierlich verbesserten Versorgung von Mutter und Kind bei.

6 Literaturverzeichnis

- Abboud, S., Barkai, G., Mashiach, S., & Sadeh, D. (1990). Quantification of the fetal electrocardiogram using averaging technique. *Computers in Biology and Medicine*, *20*(3), 147–155.
- Adam, J. (2012). The future of fetal monitoring. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, *5*(3-4), e132.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, N.Y.)*, *213*(4504), 220–222.
- Amer-Wahlin, I., Arulkumaran, S., Hagberg, H., Marsál, K., & Visser, G H A. (2007). Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *114*(10), 1191–1193. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01479.x>
- Andreotti, F., Riedl, M., Himmelsbach, T., Wedekind, D., Wessel, N., Stepan, H., . . . Zaunseder, S. (2014). Robust fetal ECG extraction and detection from abdominal leads. *Physiological Measurement*, *35*(8), 1551–1567. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/8/1551>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2013). S1-Leitlinie: Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-036l_S1_CTG_Schwangerschaft_Geburt_2014-06.pdf
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2014). S1-Leitlinie: Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung. Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-065l_S1_Termin%C3%BCberschreitung_%C3%9Cbertragung_02-2014.pdf
- Arya, B., Govindan, R., Krishnan, A., Duplessis, A., & Donofrio, M. T. (2015). Feasibility of noninvasive fetal electrocardiographic monitoring in a clinical setting. *Pediatric Cardiology*, *36*(5), 1042–1049. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1118-4>
- Assali, N. S., Brinkman, C. R., Woods, J. R., Dandavino, A., & Nuwayhid, B. (1977). Development of neurohumoral control of fetal, neonatal, and adult cardiovascular functions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *129*(7), 748–759.
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet (London, England)*, *1*(8489), 1077–1081.
- Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *298*(6673), 564–567.
- Bartnicki, J., Ratanasiri, T., Meyenburg, M., & Saling, E. (1992). Postterm pregnancy: computer analysis of the antepartum fetal heart rate patterns. *International Journal of*

- Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 37(4), 243–246.
- Baschat, A. A. (2004). Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(10), 1031–1041. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x>
- Baschat, A. A. (2010). Fetal growth restriction - from observation to intervention. *Journal of Perinatal Medicine*, 38(3), 239–246. <https://doi.org/10.1515/JPM.2010.041>
- Bauer, A., Barthel, P., Müller, A., Kantelhardt, J., & Schmidt, G. (2009). Bivariate phase-rectified signal averaging--a novel technique for cross-correlation analysis in noisy nonstationary signals. *Journal of Electrocardiology*, 42(6), 602–606. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.06.023>
- Bauer, A., Kantelhardt, J. W., Barthel, P., Schneider, R., Mäkikallio, T., Ulm, K., . . . Schmidt, G. (2006). Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: Cohort study. *The Lancet*, 367(9523), 1674–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68735-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68735-7)
- Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. (2006). Phase rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *J Phys a*. (364), 423–434.
- Blumenfeld, Y. J., Baer, R. J., Druzin, M. L., El-Sayed, Y. Y., Lyell, D. J., Faucett, A. M., . . . Jelliffe-Pawlowski, L. L. (2014). Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(2), 144.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.027>
- Boisrame, T., Sananes, N., Fritz, G., Boudier, E., Aissi, G., Favre, R., & Langer, B. (2014). Placental abruption: Risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 179, 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.026>
- Brambati, B., & Pardi, G. (1980). The intraventricular conduction time of fetal heart in uncomplicated pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 87(11), 941–948.
- Brändle, J., Preissl, H., Draganova, R., Ortiz, E., Kagan, K. O., Abele, H., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2015). Heart rate variability parameters and fetal movement complement fetal behavioral states detection via magnetography to monitor neurovegetative development. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 147. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00147>
- Cano, F., Simon, C., Remohi, J., & Pellicer, A. (1995). Effect of aging on the female reproductive system: Evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertility and Sterility*, 64(3), 584–589.
- Chatow, U., Davidson, S., Reichman, B. L., & Akselrod, S. (1995). Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations. *Pediatric Research*, 37(3), 294–302. <https://doi.org/10.1203/00006450-199503000-00008>

- Chia, E. L., Ho, T. F., Rauff, M., & Yip, William C L. (2005). Cardiac time intervals of normal fetuses using noninvasive fetal electrocardiography. *Prenatal Diagnosis*, 25(7), 546–552. <https://doi.org/10.1002/pd.1184>
- Clifford, G., Sameni, R., Ward, J., Robinson, J., & Wolfberg, A. J. (2011). Clinically accurate fetal ECG parameters acquired from maternal abdominal sensors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(1), 47. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.066>.
- Clifford, G. D., Silva, I., Behar, J., & Moody, G. B. (2014). Non-invasive fetal ECG analysis. *Physiological Measurement*, 35(8), 1521–1536. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/8/1521>
- Comani, S., & Alleva, G. (2007). Fetal cardiac time intervals estimated on fetal magnetocardiograms: single cycle analysis versus average beat inspection. *Physiological Measurement*, 28(1), 49–60. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/1/005>
- Comani, S., Liberati, M., Mantini, D., Merlino, B., Alleva, G., Gabriele, E., . . . Romani, G. L. (2005). Beat-to-beat estimate of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography: longitudinal charts of normality ranges and individual trends. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 84(12), 1175–1180. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00855.x>
- Comas, M., Crispi, F., Cruz-Martinez, R., Figueras, F., & Gratacos, E. (2011). Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(1), 57. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.010>
- Cremer, M. (1906). Über die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fötus. *Muenchener Medizinische Wochenschrift*. (53), 811–813.
- Crispi, F., Bijns, B., Figueras, F., Bartrons, J., Eixarch, E., Le Noble, F., . . . Gratacos, E. (2010). Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*, 121(22), 2427–2436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995>
- Crispi, F., Figueras, F., Cruz-Lemini, M., Bartrons, J., Bijns, B., & Gratacos, E. (2012). Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(2), 121. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.011>
- Crowe, J. A., Herbert, J. M., Huang, X. B., Reed, N., Wolfson, M. S., Rassi, D., . . . Emery, S. J. (1995). Sequential recording of the abdominal fetal electrocardiogram and magnetocardiogram. *Physiological Measurement*, 16(1), 43–47.
- Crowe, J. A., Woolfson, M. S., Hayes-Gill, B. R., Peasgood, W., Mohd-Ali, M. A., Huang, Y., . . . Mohajer, M. (1996). Antenatal assessment using the FECG obtained via abdominal electrodes. *Journal of Perinatal Medicine*, 24(1), 43–53.
- Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Oros, D., & Gratacos, E. (2011a). Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index.

- Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(4), 400–405.
<https://doi.org/10.1002/uog.8976>
- Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Hernandez-Andrade, E., Oros, D., & Gratacos, E. (2011b). Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3), 618–626.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0884>
- David, M., Hirsch, M., Karin, J., Toledo, E., & Akselrod, S. (2007). An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(3), 1057–1064.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00114.2006>
- Dawes, G. S., Houghton, C. R., Redman, C. W., & Visser, G. H. (1982). Pattern of the normal human fetal heart rate. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 89(4), 276–284.
- Dawes, G. S., Lobb, M., Moulden, M., Redman, C W G, & Wheeler, T. (2014). Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 Suppl 7, 2–8. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13208>
- Dawes, G. S., Moulden, M., & Redman, C. W. (1992). Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstetrics and Gynecology*, 80(4), 673–678.
- Dawes, G. S., Moulden, M., & Redman, C. W. (1996). Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. *Journal of Perinatal Medicine*, 24(1), 25–36.
- Dawes, G. S., Visser, G. H., Goodman, J. D., & Levine, D. H. (1981). Numerical analysis of the human fetal heart rate: modulation by breathing and movement. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(5), 535–544.
- Dawes, G. S., Visser, G. H., Goodman, J. D., & Redman, C. W. (1981). Numerical analysis of the human fetal heart rate: the quality of ultrasound records. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 141(1), 43–52.
- Delbaere, I., Verstraelen, H., Goetgeluk, S., Martens, G., Backer, G. de, & Temmerman, M. (2007). Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 135(1), 41–46.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.030>
- DeVore, G. R. (2015). The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(1), 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.024>
- Dobbe, J. G.G., Lunshof, S., Boer, K., Wolf, H., & Grimbergen, C. A. (2001). The technique and algorithms for computerized analysis of long-term fetal heart rate recordings. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 6(5), 280–289.
- Fanelli, A., Magenes, G., Campanile, M., & Signorini, M. G. (2013). Quantitative assessment of fetal well-being through CTG recordings: a new parameter based on phase-rectified

- signal average. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 17(5), 959–966.
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2013.2268423>
- Figueras, F., Eixarch, E., Meler, E., Iraola, A., Figueras, J., Puerto, B., & Gratacos, E. (2008). Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 136(1), 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.016>
- Figueras, F., & Gratacós, E. (2014). Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2), 86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>
- Figueras, F., Oros, D., Cruz-Martinez, R., Padilla, N., Hernandez-Andrade, E., Botet, F., . . . Gratacos, E. (2009). Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function. *Pediatrics*, 124(5), 41. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3346>
- Firpo, C., Hoffman, J. I.E., & Silverman, N. H. (2001). Evaluation of fetal heart dimensions from 12 weeks to term. *The American Journal of Cardiology*, 87(5), 594–600.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01437-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01437-5)
- Froen, J. F., Gardosi, J. O., Thurmann, A., Francis, A., & Stray-Pedersen, B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 83(9), 801–807. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>
- Fuchs, T., Pomorski, M., Grobelak, K., Tomiałowicz, M., & Zimmer, M. (2014). Signal loss during fetal heart rate monitoring using maternal abdominal surface electrodes between 28 and 42 weeks of pregnancy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, 23(5), 813–819.
- Fukushima, A., Nakai, K., Itoh, M., Horigome, H., Suwabe, A., Tohyama, K., . . . Sugiyama, T. (2008). Assessment of Fetal Autonomic Nervous System Activity by Fetal Magnetocardiography. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 2(CMC-2-Fukushima-et-al), 33–39. <https://doi.org/10.4137/CMC.S355>
- Georgieva, A., Papageorghiou, A. T., Payne, S. J., Moulden, M., & Redman, C W G. (2014). Phase-rectified signal averaging for intrapartum electronic fetal heart rate monitoring is related to acidaemia at birth. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121(7), 889–894. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12568>
- Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. (Friday, 2014 at 17:22 EDT). Noninvasive Fetal ECG: the PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2013. Retrieved from <https://physionet.org/challenge/2013/>
- Graatsma, E. M., Jacod, B. C., van Egmond, L A J, Mulder, E J H, & Visser, G H A. (2009). Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116(2), 334.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01951.x>
- Graatsma, E. M., Mulder, E J H, Vasak, B., Lobmaier, S. M., Pildner von Steinburg, S, Schneider, K T M, . . . Visser, G H A. (2012). Average acceleration and deceleration

- capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25(12), 2517–2522. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.704446>
- Hamilton, E. F., & Warrick, P. A. (2013). New perspectives in electronic fetal surveillance. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(1), 83–92.
- Hasan, M. A., Reaz, M. B. I., Ibrahimy, M. I., Hussain, M. S., & Uddin, J. (2009). Detection and Processing Techniques of FECG Signal for Fetal Monitoring. *Biological Procedures Online*, 11(1), 263–295. <https://doi.org/10.1007/s12575-009-9006-z>
- Hayashi, R., Nakai, K., Fukushima, A., Itoh, M., & Sugiyama, T. (2009). Development and significance of a fetal electrocardiogram recorded by signal-averaged high-amplification electrocardiography. *International Heart Journal*, 50(2), 161–171.
- Horigome, H., Takahashi, M. I., Asaka, M., Shigemitsu, S., Kandori, A., & Tsukada, K. (2000). Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 89(1), 64–67.
- Hoyer, D., Heinicke, E., Jaekel, S., Tetschke, F., Di Paolo, D. P., Hauelsen, J., . . . Schneider, U. (2009). Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Human Development*, 85(6), 379–386.
- Hoyer, D., Kowalski, E.-M., Schmidt, A., Tetschke, F., Nowack, S., Rudolph, A., . . . Schneider, U. (2014). Fetal autonomic brain age scores, segmented heart rate variability analysis, and traditional short term variability. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 948. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00948>
- Hoyer, D., Nowack, S., Bauer, S., Tetschke, F., Rudolph, A., Wallwitz, U., . . . Schneider, U. (2013). Fetal development of complex autonomic control evaluated from multiscale heart rate patterns. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(5), 92. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00120.2012>
- Hoyer, D., Tetschke, F., Jaekel, S., Nowack, S., Witte, O. W., Schleußner, E., & Schneider, U. (2013). Fetal functional brain age assessed from universal developmental indices obtained from neuro-vegetative activity patterns. *PloS One*, 8(9), e74431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074431>
- Huhn, E. A., Lobmaier, S., Fischer, T., Schneider, R., Bauer, A., Schneider, K. T., & Schmidt, G. (2011). New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis*, 31(5), 509–514. <https://doi.org/10.1002/pd.2728>
- Ijzerman, R. G., Stehouwer, Coen D A, de Geus, Eco J, van Weissenbruch, Mirjam M, Delemarre-van de Waal, Henriette A, & Boomsma, D. I. (2003). Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation*, 108(5), 566–571. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000081778.35370.1B>
- Jensen, E. C., Bennet, L., Guild, S.-J., Booth, L. C., Stewart, J., & Gunn, A. J. (2009). The role of the neural sympathetic and parasympathetic systems in diurnal and sleep state-related

- cardiovascular rhythms in the late-gestation ovine fetus. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(4), R998-R1008.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.90979.2008>
- Jongh, B. E. de, Mackley, A., Jain, N., Locke, R., & Paul, D. A. (2015). Effects of advanced maternal age and race/ethnicity on placental weight and placental weight/birthweight ratio in very low birthweight infants. *Maternal and Child Health Journal*, 19(7), 1553–1558. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1662-1>
- Kähler, C., Schleussner, E., Grimm, B., Schneider, A., Schneider, U., Nowak, H., & Seewald, H. J. (2002). Fetal magnetocardiography: development of the fetal cardiac time intervals. *Prenatal Diagnosis*, 22(5), 408–414. <https://doi.org/10.1002/pd.322>
- Kiefer-Schmidt, I., Lim, M., Wacker-Gussmann, A., Ortiz, E., Abele, H., Kagan, K. O., . . . Preissl, H. (2012). Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis. *Journal of Perinatal Medicine*, 40(3), 277–286.
<https://doi.org/10.1515/jpm.2011.139>
- Klemetti, R., Gissler, M., Sainio, S., & Hemminki, E. (2016). At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2014. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 95(12), 1368–1375. <https://doi.org/10.1111/aogs.13020>
- Lange, S., van Leeuwen, P., Geue, D., Hatzmann, W., & Grönemeyer, D. (2005). Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 43(4), 481–486.
<https://doi.org/10.1007/BF02344729>
- Lauletta, Ana Luisa Fernandes, Nomura, Roseli Mieko Yamamoto, Miyadahira, S., Francisco, Rossana Pulcineli Vieira, & Zugaib, M. (2014). Transient accelerations of fetal heart rate analyzed by computerized cardiotocography in the third trimester of pregnancy. *Revista Da Associação Médica Brasileira (1992)*, 60(3), 270–275.
- Lewis, M. J. (2003). Review of electromagnetic source investigations of the fetal heart. *Medical Engineering & Physics*, 25(10), 801–810.
- Liu, C., Li, P., Di Maria, C., Zhao, L., Zhang, H., & Chen, Z. (2014). A multi-step method with signal quality assessment and fine-tuning procedure to locate maternal and fetal QRS complexes from abdominal ECG recordings. *Physiological Measurement*, 35(8), 1665–1683. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/8/1665>
- Lobmaier, S. M., Huhn, E. A., Pildner von Steinburg, S., Müller, A., Schuster, T., Ortiz, J. U., . . . Schneider, K. T. (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. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.696163>
- Lobmaier, S. M., van Mensing Charante, N., Ferrazzi, E., Giussani, D. A., Shaw, C. J., Muller, A., . . . Schneider, K. T. M. (2016). Phase-rectified signal averaging method to predict perinatal outcome in infants with very preterm fetal growth restriction- a secondary

- analysis of TRUFFLE-trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.024>
- Lobmaier SM. (2012). Neue Methode zur Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion: Phasengleichgerichtete Signalmittelung der fetalen Herzfrequenz (Dissertation der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München).
- Lowery, C. L., Campbell, J. Q., Wilson, J. D., Murphy, P., Preissl, H., Malak, S. F., & Eswaran, H. (2003). Noninvasive antepartum recording of fetal S-T segment with a newly developed 151-channel magnetic sensor system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *188*(6), 1491–1497. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.367>
- Matsuda, Y., Kawamichi, Y., Hayashi, K., Shiozaki, A., Satoh, S., & Saito, S. (2011). Impact of maternal age on the incidence of obstetrical complications in Japan. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *37*(10), 1409–1414. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01552.x>
- Menendez, T., Achenbach, S., Beinder, E., Hofbeck, M., Schmid, O., Singer, H., . . . Daniel, W. G. (2000). Prenatal Diagnosis of QT Prolongation by Magnetocardiography. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, *23*(8), 1305–1307. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2000.tb00950.x>
- Miller, D. A. (2005). Is advanced maternal age an independent risk factor for uteroplacental insufficiency? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *192*(6), 1974. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.050>
- Miller, D. A., & Miller, L. A. (2012). Electronic fetal heart rate monitoring: applying principles of patient safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *206*(4), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.08.016>
- Monica Healthcare Ltd. (2009). Monica AN24 DK Operator Manual (V1.3).
- Muro, M., Shono, H., Kohara, M., Ito, Y., Uchiyama, A., & Sugimori, H. (1996). Diurnal variations in resting-active cycles in full-term fetal heart rate changes. *Early Human Development*, *44*(1), 51–58.
- Murotsuki, J., Bocking, A. D., & Gagnon, R. (1997). Fetal heart rate patterns in growth-restricted fetal sheep induced by chronic fetal placental embolization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *176*(2), 282–290.
- Murray, H. G. (1986). The fetal electrocardiogram: current clinical developments in Nottingham. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*, *14*(6), 399–404.
- Neilson, J. P. (2012). Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*, CD000116. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000116.pub3>
- Nijhuis, J. G., Prechtel, H. F.R., Martin, C. B., JR, & Bots, R. (1982). Are there behavioural states in the human fetus? *Early Human Development*, *6*(2), 177–195.
- Oostendorp, T. F., van Oosterom, A., & Jongsma, H. W. (1989). The effect of changes in the conductive medium on the fetal ECG throughout gestation. *Clinical Physics and Physiological Measurement : an Official Journal of the Hospital Physicists' Association*,

Deutsche Gesellschaft Für Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics, 10 Suppl B, 11–20.

- Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Meler, E., Munmany, M., & Gratacos, E. (2011). Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 37(2)*, 191–195. <https://doi.org/10.1002/uog.7738>
- Oudijk, M. A., Kwee, A., Visser, Gerard H A, Blad, S., Meijboom, E. J., & Rosén, K. G. (2004). The effects of intrapartum hypoxia on the fetal QT interval. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 111(7)*, 656–660. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00178.x>
- Pardey, J., Moulden, M., & Redman, C. W.G. (2002). A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 186(5)*, 1095–1103. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.122447>
- Pardi, G., Ferrazzi, E., Cetin, I., Rampello, S., Baselli, G., Cerutti, S., & Civardi, S. (1986). The clinical relevance of the abdominal fetal electrocardiogram. *Journal of Perinatal Medicine, 14(6)*, 371–377.
- Parker, S. E., & Werler, M. M. (2014). Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. *Seminars in Perinatology, 38(3)*, 133–138. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.004>
- Parra-Saavedra, M., Simeone, S., Triunfo, S., Crovetto, F., Botet, F., Nadal, A., . . . Figueras, F. (2015). Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 45(2)*, 149–155. <https://doi.org/10.1002/uog.13415>
- Parra-Saavedra, M., Crovetto, F., Triunfo, S., Savchev, S., Peguero, A., Nadal, A., . . . Figueras, F. (2014). Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta, 35(4)*, 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.010>
- Pérez-Cruz, M., Cruz-Lemini, M., Fernández, M. T., Parra, J. A., Bartrons, J., Gómez-Roig, M. D., . . . Gratacós, E. (2015). Fetal cardiac function in late-onset intrauterine growth restriction vs small-for-gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 46(4)*, 465–471. <https://doi.org/10.1002/uog.14930>
- Pervolaraki, E., Hodgson, S., Holden, A. V., & Benson, A. P. (2014). Towards computational modelling of the human foetal electrocardiogram: normal sinus rhythm and congenital heart block. *Europace : European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular*

- Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 16(5), 758–765.
<https://doi.org/10.1093/europace/eut377>
- Peters, M., Crowe, J., Piéri, J. F., Quartero, H., Hayes-Gill, B., James, D., . . . Shakespeare, S. (2001). Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *Journal of Perinatal Medicine*, 29(5), 408–416. <https://doi.org/10.1515/JPM.2001.057>
- Piéri, J. F., Crowe, J., & Barrie, H. G. (Eds.) 1999. *Fetal and maternal heart rate derivation, from transabdominal ecg recordings*: IET.
- Piéri, J. F., Crowe, J. A., Hayes-Gill, B. R., Spencer, C. J., Bhogal, K., & James, D. K. (2001). Compact long-term recorder for the transabdominal foetal and maternal electrocardiogram. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 39(1), 118–125.
- Pillai, M., & James, D. (1990). The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 76(5 Pt 1), 812–816.
- Quinn, A., Weir, A., Shahani, U., Bain, R., Maas, P., & Donaldson, G. (1994). Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 101(10), 866–870.
- Raymond, E. G., & Mills, J. L. (1993). Placental abruption: Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 72(8), 633–639. <https://doi.org/10.3109/00016349309021156>
- Reed, S. F., Ohel, G., David, R., & Porges, S. W. (1999). A neural explanation of fetal heart rate patterns: A test of the polyvagal theory. *Developmental Psychobiology*, 35(2), 108–118.
- Reinhard, J., & Louwen, F. (2012). Non-invasive Foetal ECG - a Comparable Alternative to the Doppler CTG? *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 72(3), 211–214.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1298329>
- Rivolta, M. W., Stampalija, T., Casati, D., Richardson, B. S., Ross, M. G., Frasch, M. G., . . . Sassi, R. (2014). Acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in an in-vivo sheep model. *PloS One*, 9(8), e104193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104193>
- Rochow, N., Raja, P., Straube, S., & Voigt, M. (2012). Misclassification of newborns due to systematic error in plotting birth weight percentile values. *Pediatrics*, 130(2), 51.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-3884>
- Rodrigues, R. (2014). Fetal beat detection in abdominal ECG recordings: global and time adaptive approaches. *Physiological Measurement*, 35(8), 1699–1711.
<https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/8/1699>
- Rooth, G., Huch, A., & Huch R. (1987). Guidelines for the use of fetal monitoring. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 25(2), 159–167.
[https://doi.org/10.1016/0020-7292\(87\)90012-9](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90012-9)
- Sameni, R., & Clifford, G. D. (2010). A Review of Fetal ECG Signal Processing; Issues and Promising Directions. *The Open Pacing, Electrophysiology & Therapy Journal*, 3, 4–20.
<https://doi.org/10.2174/1876536X01003010004>

- Sassi, R., Stampalija, T., Casati, D., Ferrazzi, E., Bauer, A., & Rivolta, M. W. (Eds.) 2014. *A methodological assessment of Phase-Rectified Signal Averaging through simulated beat-to-beat interval time series*: IEEE.
- Sato, N., Hoshiai, T., Ito, T., Owada, K., Chisaka, H., Aoyagi, A., . . . Kimura, Y. (2011). Successful detection of the fetal electrocardiogram waveform changes during various states of singletons. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 225(2), 89–94.
- Savchev, S., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Illa, M., Botet, F., & Gratacos, E. (2012). Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39(3), 299–303. <https://doi.org/10.1002/uog.10150>
- Schneider, D., Radloff, S., Müller, S., Möller, D., Bolz, M., & Briese, V. (2015). Analysis of Infants Based on Data from the German Perinatal Survey of the Years 1994-2011 in Mecklenburg-Pomerania, Germany. Classification of Infants with regard to their Gestation Duration and Birth Weight. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*, 219(2), 93–98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383584>
- Schneider, U., Schleussner, E., Fiedler, A., Jaekel, S., Liehr, M., Haeisen, J., & Hoyer, D. (2009). Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiological Measurement*, 30(2), 215–226. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/2/008>
- Schneider, U., Frank, B., Fiedler, A., Kaehler, C., Hoyer, D., Liehr, M., . . . Schleussner, E. (2008). Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *Journal of Perinatal Medicine*, 36(5), 433–441. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.059>
- Schwartz Peter John, Stramba-Badiale Marco, Segantini Alessandro, Austoni Paola, Bosi Giuliano, Giorgetti Roberto, . . . Salice Patrizia. (1998). Prolongation of the QT Interval and the Sudden Infant Death Syndrome. *N Engl J Med*, 1998(338), 1709–1714.
- Serra, V., Bellver, J., Moulden, M., & Redman, C. W. G. (2009). Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(1), 74–79. <https://doi.org/10.1002/uog.6365>
- Sheiner, E., Shoham-Vardi, I., Hallak, M., Hadar, A., Gortzak-Uzan, L., Katz, M., & Mazor, M. (2003). Placental abruption in term pregnancies: Clinical significance and obstetric risk factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 13(1), 45–49. <https://doi.org/10.1080/jmf.13.1.45.49>
- Signorini, M. G., Fanelli, A., & Magenes, G. (2014). Monitoring fetal heart rate during pregnancy: contributions from advanced signal processing and wearable technology.

- Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 707581.
<https://doi.org/10.1155/2014/707581>
- Stampalija, T., Casati, D., Monasta, L., Sassi, R., Rivolta, M. W., Muggiasca, M. L., . . . Ferrazzi, E. (2015). Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13607>
- Stampalija, T., Casati, D., Montico, M., Sassi, R., Rivolta, M. W., Maggi, V., . . . Ferrazzi, E. (2015). Parameters influence on acceleration and deceleration capacity based on trans-abdominal ECG in early fetal growth restriction at different gestational age epochs. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 188, 104–112.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.003>
- Stingl, K., Paulsen, H., Weiss, M., Preissl, H., Abele, H., Goelz, R., & Wacker-Gussmann, A. (2013). Development and application of an automated extraction algorithm for fetal magnetocardiography - normal data and arrhythmia detection. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(6), 725–734. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0031>
- Stinstra, J., Golbach, E., van Leeuwen, P., Lange, S., Menendez, T., Moshage, W., . . . Peters, M. J. (2002). Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109(11), 1235–1243.
- Stinstra, J. G., & Peters, M. J. (2002). The influence of fetoabdominal tissues on fetal ECGs and MCGs. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 110(3), 165–176.
<https://doi.org/10.1076/apab.110.3.165.8293>
- Street, P., Dawes, G. S., Moulden, M., & Redman, C. W. (1991). Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(3), 515–523.
- Sultana, Z., Maiti, K., Aitken, J., Morris, J., Dedman, L., & Smith, R. (2017). Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1111/aji.12653>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*, 17(3), 354–381.
- Taylor, Myles J O, Smith, M. J., Thomas, M., Green, A. R., Cheng, F., Oseku-Afful, S., . . . Gardiner, H. M. (2003). Non-invasive fetal electrocardiography in singleton and multiple pregnancies. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(7), 668–678.
- Trudell, A. S., Cahill, A. G., Tuuli, M. G., Macones, G. A., & Odibo, A. O. (2013). Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses.

- American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(5), 376.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.030>
- Van Laar, Judith O E H, Warmerdam, Guy J J, Verdurmen, Kim M J, Vullings, R., Peters, Chris H L, Houterman, S., . . . Guid Oei, S. (2014). Fetal heart rate variability during pregnancy, obtained from non-invasive electrocardiogram recordings. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 93(1), 93–101. <https://doi.org/10.1111/aogs.12286>
- Van Leeuwen, P. (2004). Fetal magnetocardiography: time intervals and heart rate variability. *Neurology & Clinical Neurophysiology : NCN*, 2004, 46.
- Van Leeuwen, P., Lange, S., Bettermann, H., Grönemeyer, D., & Hatzmann, W. (1999). Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Human Development*, 54(3), 259–269.
- Van Leeuwen, P., Lange, S., Klein, A., Geue, D., & Grönemeyer, D. H. W. (2004). Dependency of magnetocardiographically determined fetal cardiac time intervals on gestational age, gender and postnatal biometrics in healthy pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-6>
- Van Wijngaarden, W J, James, D. K., & Symonds, E. M. (1996). The fetal electrocardiogram. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 10(2), 273–294.
- Vorherr, H. (1975). Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function; management of the postterm gravida. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 123(1), 67–103.
- Wacker-Gussmann, A., Strasburger, J. F., Cuneo, B. F., & Wakai, R. T. (2014). Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. *American Journal of Perinatology*, 31(7), 617–628. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1372430>
- Wakai, R. T., Lengle, J. M., & Leuthold, A. C. (2000). Transmission of electric and magnetic foetal cardiac signals in a case of ectopia cordis: the dominant role of the vernix. caseosa. *Physics in Medicine and Biology*, 45(7), 1989–1995.
- Wallwitz, U., Schneider, U., Nowack, S., Feucker, J., Bauer, S., Rudolph, A., & Hoyer, D. (2012). Development of integrative autonomic nervous system function: an investigation based on time correlation in fetal heart rate patterns. *Journal of Perinatal Medicine*, 40(6), 659–667. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0074>
- Yagel, S., Silverman, N. H., & Gembruch, U. (2009). *Fetal cardiology: Embryology genetics physiology echocardiographic evaluation diagnosis and perinatal management of cardiac diseases. Series in maternal-fetal medicine*. New York: Informa Healthcare.

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Platzierung der Elektroden auf dem Bauch der Mutter;
Quelle: Eigene Anfertigung mit Einverständnis der Patientin erfolgt
- Abbildung 2 Algorithmus zur Detektion des fetalen EKG (Piéri et al., 1999)
- Abbildung 3 Exemplarische Ausmessung der Herzzeitintervalle von 1000 gemittelten Komplexen an einem Beispiel mit hoher Signalqualität (Nachbearbeitung eines Bildschirmfotos, Monica Healthcare Ltd, 2009)
- Abbildung 4 Extraktion der Rohdaten zur Ermittlung der fetalen QRS-Komplexe (Bildschirmfoto, Monica Healthcare Ltd, 2009)
- Abbildung 5 Beschreibung der phasengleichgerichteten Signalmittelung PRSA zur Berechnung der Akzelerationskapazität (Bauer et al., 2006; Lobmaier et al., 2012)
- Abbildung 6 Gestationsalter der Studienteilnehmerinnen
- Abbildung 7 Korrelation der Herzzeitintervalle mit zunehmendem Gestationsalter
- Abbildung 8 Boxplot: Vergleich der Dauer des QRS Komplexes in Abhängigkeit von der Einnahme von Magnesium
- Abbildung 9 Boxplot: Vergleich der Dauer des QRS Komplexes in Abhängigkeit von der Einnahme von L-Thyroxin
- Abbildung 10 Mittlere Akzelerationskapazität AAC (10/100) in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Angabe der Regressionsgeraden und des 95%-Konfidenzintervalls)
- Abbildung 11 Mittlere Dezelerationskapazität ADC (10/100) in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Angabe der Regressionsgeraden und des 95%-Konfidenzintervalls)
- Abbildung 12 Korrelation der Akzelerationskapazität AAC und der Dezelerationskapazität ADC für T=10 und L=100 ($R=0,774$; $p<0,001$)
- Abbildung 13 STV in Abhängigkeit vom Gestationsalter
- Abbildung 14 Korrelation von AAC und STV

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Gründe für die Magnesium-Substitution
- Tabelle 2 Maternale Charakteristika und Geburtscharakteristika
- Tabelle 3 Detektionsraten der Herzzeitintervalle / Global Loss <30 %
- Tabelle 4 Normwerte der fetalen Herzzeitintervalle in ms: Mittelwerte und Standardabweichung
- Tabelle 5 Stärke der Korrelation der Herzzeitintervalle (CTI) mit dem Gestationsalter
- Tabelle 6 Einfluss von Magnesium auf die fetalen Herzzeitintervalle (Signifikanzniveau $p < 0,05$)
- Tabelle 7 Einfluss von L-Thyroxin auf die fetalen Herzzeitintervalle (Signifikanzniveau $p < 0,05$)
- Tabelle 8 Normwerte der AAC und ADC (AAC und ADC in spm; Filtereinstellungen T=10 Sekunden L=100 Sekunden und T=5 Sekunden L=45 Sekunden)
- Tabelle 9 T-Test für die Mittelwertgleichheit von AAC bzw. ADC der jeweiligen Schwangerschaftswochen (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) für folgende Filtereinstellungen: T=10 Sekunden L=100 Sekunden/ T=5 Sekunden L=45 Sekunden
- Tabelle 10 Korrelation der AAC/ADC mit maternalen Einflussfaktoren und Geburtscharakteristika (P= Pearson Korrelation, S= Spearman Korrelation, PBK= punktbiseriale Korrelation, Eta= Eta Korrelation)
- Tabelle 11 Normwerte der Kurzzeitvariation STV und T-Test zum Mittelwertvergleich aufeinanderfolgender SSW (jeweils im Vergleich zum Vorwert; Signifikanzniveau $p < 0,05$)
- Tabelle 12 Normwerte der fetalen Herzzeitintervalle im Vergleich mit bisherigen Studien (fEKG und fMKG)

9 Erklärung zum Eigenanteil

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

Ort, Datum

Unterschrift

10 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgenden Publikationen und auf folgenden Kongressen veröffentlicht:

- [1] Wacker-Gussmann A, Plankl C, Sewald M, Schneider K-TM, Oberhoffer R, Lobmaier SM. Fetal cardiac time intervals in healthy pregnancies - an observational study by fetal ECG (Monica Healthcare System). Journal of perinatal medicine 2017.

Posterpräsentationen

- | | |
|---------|---|
| 11/2015 | Liesel Beckmann Symposium 2015 |
| 12/2015 | 27. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin |

11 Danksagung

Mein erster Dank gilt Frau PD Dr. med. Silvia Lobmaier und Frau PD Dr. med. Annette Wacker-Gußmann für die Vergabe des Themas sowie für die intensive Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Promotionsarbeit.

Herrn em. Univ.-Prof. Dr. KTM Schneider sowie Frau Univ.-Prof. Dr. M. Kiechle möchte ich herzlich für die Möglichkeit danken, die Arbeit an der von ihnen geleiteten Frauenklinik der TU München durchführen zu können.

Ebenso gilt mein ausdrücklicher Dank allen ÄrztInnen und Pflegekräften in der Pränatalambulanz sowie den Hebammen im Kreissaal für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung der benötigten Räumlichkeiten und Geräte.

Vielen Dank auch an Maria Sewald für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die gemeinsame Bewältigung vieler kleiner Stolpersteine im klinischen Studienalltag.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Bernhard Haller für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Bei allen Patientinnen, die mit großer Zuverlässigkeit, Interesse und Geduld an der Studie teilgenommen haben, möchte ich mich besonders bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich ganz herzlich meiner Familie und meinem Partner für die außerordentliche Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Dissertation danken. Ihre aufmunternden Worte und andauernde Motivation haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

12 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	<u>Cordula</u> Katharina Plankl
Geburtsdatum, -ort	19.12.1989 in München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Adresse	Keuslinstraße 5, 80798 München
Telefon	+49 178 488 9742
E-Mail	cordula.plankl@t-online.de

HOCHSCHULAUSBILDUNG

07/2017	Ärztliche Approbation
10/2010 – 06/2017	Studium der Humanmedizin, TU München Gesamtnote Ärztliche Prüfung: 1,66
11/2013 – 06/2017	Stipendium der Friedrich-Ebert-Stiftung

WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

04/2017	Publikation <i>Fetal cardiac time intervals in healthy pregnancies</i> Wacker-Gussmann A, Plankl C, Sewald M, Schneider KM, Oberhoffer R, Lobmaier SM (2017). Journal of Perinatal Medicine
11/2015 und 12/2015	Posterpräsentationen am Liesel Beckmann Symposium 2015 und am 27. Deutschen Kongress für Perinatale Medizin

BERUFSERFAHRUNG UND PRAKTIKA

Ärztin in Weiterbildung

01/2018 – 01/2019	Innere Medizin, Benedictus Krankenhaus Tutzing
-------------------	--

Praktisches Jahr

12/2016 – 04/2017	Psychosomatische Medizin, Klinikum rechts der Isar, München
09/2016 – 12/2016	Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital Sursee, Sursee, Schweiz
05/2016 – 09/2016	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder, München

Famulaturen

09/2014	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, München
02/2014 – 03/2014	Innere Medizin, Kirtipur Hospital, Kirtipur, Nepal
09/2013 – 10/2013	Allgemeinmedizin, MVZ Neuhausen, München
03/2013 – 04/2013	Gynäkologie, Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin

SCHULAUSSBILDUNG

2000 - 2009	Gymnasium Neubiberg Gesamtnote Abitur: 1,3
-------------	---

SOZIALES ENGAGEMENT

07/2005 – 08/2015	Ehrenamtliche Jugendleiterin bei der evang. Jugend Höhenkirchen
11/2012 – 07/2014	Ehrenamtliche Tätigkeit bei „Chancenwerk“ (Bildungsgerechtigkeit)
08/2009 – 08/2010	Entwicklungspolitischer Freiwilligendienst im Kulturzentrum „Casa de los Tres Mundos“ Granada, Nicaragua

BESONDERE KENNTNISSE

Sprachen	Englisch, Spanisch (verhandlungssicher) Französisch, Portugiesisch (fortgeschritten)
----------	---