

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

**Phasengleichgerichtete Signalmittelung der
Kardiotokographie
bei intrauteriner Wachstumsretardierung**

Evelyn Annegret Huhn

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Th. Fischer
2. Univ.-Prof. Dr. K.-Th. M. Schneider

Die Dissertation wurde am 28.06.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.3.2007 angenommen.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung	6
2 Patienten	9
3 Methodik	15
3.1 Aufzeichnung der Kardiotokogramme	15
3.2 Analyse nach Dawes/Redman	15
3.2.1 Berechnung der Kurzzeitvariation	16
3.2.2 Berechnung der Langzeitvariation	16
3.2.3 Auswertung der Kurz- und Langzeitvariation	16
3.2.4 Implementierung der Dawes/Redman-Analyse	17
3.3 Analyse mittels PRSA	17
3.3.1 Auswahl der periodischen Signalanteil	17
3.3.2 Phasengleichrichtung und Signalmittelung	21
3.3.3 Quantifizierung der PRSA-Kurve	21
3.4 Statistische Auswertung	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Analyse mittels PRSA	23
4.2 Vergleich Dawes/Redman und PRSA	26
5 Diskussion	31
5.1 Physiologie	32
5.2 Einschränkungen	34
5.3 Ausblick	36
6 Zusammenfassung	38
7 Literaturverzeichnis	39

Abbildungsverzeichnis

1	Auswahl der intrauterin wachstumsretardierten Feten.	10
2	Definition der Filterlänge T	18
3	Definition der Ankerpunkte.	19
4	Definition der Tachogramme	20
5	Signalmittelung der Einzeltachogramme	21
6	Tachogramme beider Gruppen.	24
7	Berechnung der Parameters AC	25
8	Verteilungen von STV und AC.	26
9	Chiquadrat-Werte in Abhängigkeit von STV und AC	28
10.	ROC-Kurven für STV und AC	29
11.	Beziehung von STV und AC	30

Tabellenverzeichnis

1	Dopplerbefunde aller IUWR Feten am Tag der CTG-Aufzeichnung	11
2	Klinische Charakteristika der Patientinnen	12
3	Geburtsoutcome.	13
4	STV und AC in IUWR- und Kontrollfeten	27

Abkürzungsverzeichnis

AC	acceleration capacity
AUC	area under the curve
spm	Schläge pro Minute
CTG	Kardiotokographie
EDF	enddiastolischer Fluss
EKG	Elektrokardiogramm
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
Hz	Hertz
IUWR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IQR	Interquartile range
LTV	long term variation
ms	Millisekunden
ROC	receiver operator characteristic
PRSA	phase rectified signal averaging
s	Sekunden
spm	Schläge pro Minute
STAN	ST analysis
STV	short term variation
TRUEFFLE	trial of umbilical and fetal flow in Europe

1 Einleitung und Fragestellung

Zeitgerechtes fetales Wachstum ist abhängig vom genetischen Wachstumspotential des Feten und vom physiologischen Zusammenspiels des fetalen, plazentaren und mütterlichen Systems. Eine chronische Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff und Substrat führt zu vermindertem Wachstum (= intrauterine Wachstumsretardierung, IUWR). Zwei Drittel der IUWR sind Erkrankungen, die mit einem Versorgungsdefizit des Feten einhergehen wie z. B. Bluthochdruck der Mutter, gestörte Plazentation oder toxische Schäden; zehn bis zwanzig Prozent der IUWR sind fetale Erkrankungen ohne Versorgungsstörung. Eine medikamentöse Therapie, die die Ausbildung der Wachstumsverzögerung verhindert, existiert nicht. Allein die rechtzeitige Entbindung und die optimale perinatale Betreuung verbessert die Prognose einer IUWR. Wird die Schwangerschaft zu spät beendet, ist der Fetus durch Gewebhypoxie und Azidose gefährdet. Die Folgen sind multiple Organschäden und im schlimmsten Fall das Absterben des Feten im Mutterleib. Entbindet der Geburtshelfer aber das Kind zu früh, drohen die Risiken der Frühgeburtlichkeit mit erhöhter Mortalität und schweren Entwicklungsstörungen (28).

Die Wahl des optimalen Geburtszeitpunkts ist ein seit langem diskutiertes Thema der Pränatalmedizin. Die Geburt soll rechtzeitig erfolgen, bevor eine fetale Kreislaufdekompensation eingetreten ist. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der hämodynamischen Verhältnisse. Eine Vielzahl von Überwachungsmethoden dienen der fetalen Zustandsdiagnostik. In Europa hat sich die Kombination zweier Methoden als Goldstandard bei IUWR durchgesetzt: Die Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz als Kardiotokogramm (CTG) und die Dopplersonographie der fetalen Gefäße (16, 17, 18).

Die visuelle Interpretation des CTGs durch Hebamme oder durch den Arzt zeigt jedoch eine große intra- und interindividuelle Variabilität (6, 14, 20). Die Einführung von Scoring-Systemen des CTGs wie die Figo-Richtlinien zwingen zu einer intensiveren Auseinandersetzung mit der CTG-Registrierung. Je komplexer Scoring-Systeme jedoch werden, desto schlechter reproduzierbar

werden sie (29, 30). Die Computeranalyse des CTGs ist ein Mittel, die fetale Herzfrequenz standardisiert, objektiv und „zeitnah“ zu beurteilen (7). Besonderes Interesse gilt den Schwankungen zwischen den einzelnen Herzschlägen, der Herzfrequenzvariabilität. Die Herzfrequenzvariabilität ist Ausdruck autonomer Reaktionen auf hämodynamische Veränderungen (15). Sie wird bisher durch die Computeranalyse nach Dawes/Redman berechnet (10, 11, 13). Eine hohe fetale Herzfrequenzvariabilität gilt als ein Zeichen für fetales Wohlbefinden. Besonders die Abnahme der Kurzzeitvariation (short term variation, STV), der bisher bedeutendste Parameter der Herzfrequenzvariabilität, weist in seriellen Beobachtungen auf eine zunehmende Zustandsverschlechterung des Feten der 25.-38. Schwangerschaftswoche hin (10, 26, 36). Ausreichende Studien zur Auswirkung auf die perinatale Morbidität und Mortalität liegen noch nicht vor. Jedoch wird zurzeit die Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman und die Dopplersonographie im Hinblick auf die kindliche Prognose in einer großen prospektiv randomisierten Multizenterstudie (TRUFFLE = trial of umbilical and fetal flow in Europe) untersucht (38).

Kürzlich wurde eine neue Methode, die phasengleichgerichtete Signalmittelung (phase rectified signal averaging, PRSA), zur Analyse von komplexen biologischen Signalen entwickelt. Die PRSA hilft, periodisches und quasi-periodisches Verhalten in Signalen zu erkennen und filtert überlagerte Artefakte, Rauschen und Nicht-Periodizitäten aus dem Signal. Das Verfahren lässt sich auf jedes physiologische System anwenden, dem periodisches Verhalten zugrunde liegt, wie z.B. die Herzfrequenz von Feten und Erwachsenen. Die PRSA unterscheidet zwischen vagalen und sympathischen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität, indem der Algorithmus Herzfrequenzabnahmen und –zunahmen getrennt unterscheidet. Bei der Herzfrequenzanalyse der Elektrokardiographie (EKG) von Postinfarktpatienten lässt sich somit ein Risikoparameter berechnen. Dieser ist den bisherigen Parametern zur Herzfrequenzvariabilität und der Pumpfunktion des Herzens in der Risikostratifizierung nach Infarkt überlegen (3, 4).

In dieser Arbeit wird die Analyse der fetalen Herzfrequenz wachstumsretardierter und normal entwickelter Feten mittels phasen-gleichgerichteter Signalmittelung untersucht. Es soll geklärt werden, ob sich ein neuer Parameter zur Herzfrequenzvariabilität mit dieser Methode berechnen lässt. Ferner sollen die Ergebnisse mit der konventionellen Computeranalyse nach Dawes/Redman verglichen werden.

2 Patienten

Für die Untersuchung wurde retrospektiv ein Studienkollektiv von 103 wachstumsretardierten und 161 normalen Feten gesammelt, die im Zeitraum zwischen Januar 1999 und März 2005 in der Frauenklinik rechts der Isar der Technischen Universität München ambulant oder stationär behandelt/untersucht wurden. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften. Das Gestationsalter wurde rechnerisch mit Hilfe der Naegele-Regel bestimmt und durch Frühultraschallmessungen verifiziert bzw. gegebenenfalls korrigiert. Beide Gruppen wurden dem Gestationsalter entsprechend gematcht, um Einflüsse des altersabhängigen Reifezustands des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenzregulation niedrig zu halten.

Feten wurden als wachstumsretardiert in die Studie eingeschlossen, wenn sie folgende Bedingungen erfüllten:

1. eine normale fetale Anatomie
2. ein errechnetes Körpergewicht unter der 10. Perzentile nach Gestationsalter und einen fetalen Abdomenumfang unter der 5. Perzentile nach Gestationsalter
3. einen Resistance-Index der Arteria umbilicalis über der 95. Perzentile nach Gestationsalter und zusätzlich –wenn vorhanden – einen Resistance-Index der Arteria cerebri media unter der 10. Perzentile nach Gestationsalter

Das verminderte Wachstum (Geburtsgewicht \leq 3. Perzentile) wurde postnatal in allen Fällen bestätigt. Alle ultraschall- und dopplersonographischen Untersuchungen der IUWR-Gruppe fanden am Tag der CTG-Aufzeichnung statt. Fanden sich mehrere CTG-Aufzeichnungen eines Feten, wurde dasjenige CTG ausgewählt, das an Tagen mit besonders schlechten Dopplerwerten aufgezeichnet

wurde. In der IUWR-Gruppe wurden 29 der 103 Feten aus den folgenden Gründen ausgeschlossen:

1. wegen chromosomaler oder struktureller Anomalie/
Fehlbildungen
2. wegen fehlerhafter CTG-Aufzeichnung

Letztendlich wurden 74 wachstumsretardierte Feten in die Studie eingeschlossen (Abbildung 1).

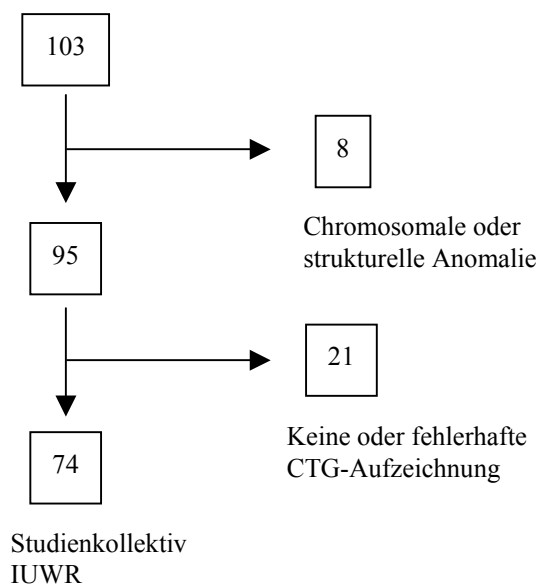


Abbildung 1: Auswahl der intrauterin wachstumsretardierten Feten. Letztendlich wurden 74 von 103 Feten in die Studie eingeschlossen.

Alle Feten der IUWR-Gruppe hatten abnormale Flussprofile in der Arteria umbilicalis (siehe Einschlusskriterien). Dreiundzwanzig Prozent der IUWR-Feten hatten keinen diastolischen Blutfluss („zero flow“) und 6,8 % sogar einen diastolischen Rückwärtsfluss („reverse flow“) in der Arteria umbilicalis. Zeichen der Umverteilung zugunsten der Arteria cerebri media („brainsparing“-Effekt)

zeigte sich in 58 % der Feten. Bei dem ausgeschlossenen Patientinnenkollektiv zeigten sich ähnliche Dopplerwerte. Die Werte für den „zero flow“ in der Arteria umbilicalis waren jedoch mit 10,3 % deutlich geringer (Tabelle 1). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die niedrigen Prozentsätze für den „zero flow“ und den „reverse flow“ der Arteria umbilicalis vor allem durch ungenaue oder vergessene Angaben durch das medizinischen Personals zustande kommt. Es ist anzunehmen, dass bei hohen Raten des „brainsparing“-Effekts auch die Werte für pathologischen Fluss in der Arteria umbilicalis bei weitem höher liegen.

Tabelle 1: Dopplerbefunde aller IUWR-Feten am Tag der CTG-Aufzeichnung

	IUWR (eingeschlossen)	IUWR (ausgeschlossen)	χ^2
Pathologischer Fluss in der A. umbilicalis	74 (100%)	29 (100%)	
mit „zero“ EDF	17 (23%)	3 (10,3%)	p=0,14
mit „reverse“ EDF	5 (6,8%)	2 (6,9%)	p=0,97
Pathologischer Fluss in der A. cerebri media	43 (58,1%)	16 (55,2%)	p=0,78

Die Daten werden als Median oder Anzahl angegeben. In Klammern stehen Prozentangaben. EDF = enddiastolischer Fluss

Für die Kontrollgruppen wurde eine Studienkollektiv von 161 normalen Feten gesammelt. Hierfür wurden Patientinnen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf ausgewählt, die in dem obengenannten Zeitraum an den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen der Poliklinik teilnahmen oder vor Geburt zur Vorstellung kamen. Zusätzlich wurden Patientinnen eingeschlossen, die aufgrund von Sektioindikationen in der Poliklinik routinemäßig untersucht wurden (Lageanomalie, Plazenta praevia, geplante ReSectio) oder andere nicht geburtshilfliche Erkrankungen (Mammakarzinom, Frakturen, Thrombosen etc.)

aufwiesen. Eine Beeinflussung des fetalen Wohlbefindens wurde nicht angenommen und die Patientinnen wurden trotz obengenannter Sektioindikationen/Erkrankungen als geeignet für die Studie befunden. Die Ultraschall- und Doppleruntersuchungen wurden innerhalb einer Woche vor und nach der CTG-Aufzeichnung durchgeführt. Die Feten der Kontrollgruppe wiesen keine ultraschall- oder doppler-sonographisch feststellbaren Besonderheiten auf.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Patientinnen

	IUWR	Kontrolle	χ^2
Anzahl der Patientinnen	74	161	
Einlingsschwangerschaften	74	161	
Alter (Jahre)	32 (27-36)	33 (29-36)	p=0,33
Parität			
Nullipara	46 (62%)	82 (51%)	p=0,11
Multipara	8 (11%)	27 (17%)	p=0,23
Gestationsalter bei CTG-Aufzeichnung (Wochen+Tage)	31+6 (28+5-36+5)	32+0 (28+2-36+5)	p=0,8

Die Daten werden als Median oder Anzahl angegeben. In Klammern stehen der Interquartilenbereich oder die Prozentangabe.

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug 32,1 Jahre (15-45 Jahren). Die Schwangerschaften befanden sich zwischen der 24+0. und 41+6. Schwangerschaftswoche. Der Median des Gestationsalters am Tag der CTG-Aufzeichnung war in der IUWR-Gruppe 31+6 und in der Kontrollgruppe 32+0 Schwangerschaftswochen (Tabelle 2). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter der Mutter und Gestationsalter bei CTG-Aufzeichnung.

Tabelle 3: Geburtsoutcome

	IUWR	Kontrolle	χ^2
Gestationsalter bei Geburt (Wochen+Tage)	33+0 (29+0-36+6)	37+3 (34+0-39+5)	p=0,1
Geburtsmodus			
Vaginal	8 (10,8%)	51 (31,7%)	p<0,01
Vaginal operativ	1 (1,4%)	2 (1,2%)	p=0,94
Primäre Sektio	44 (59,5%)	62 (38,5%)	p<0,01
Sekundäre Sektio	16 (21,6%)	44 (27,3%)	p=0,35
Notsektio	1 (1,4%)	2 (1,2%)	p=0,94
Intrauteriner Fruchttod	2 (2,7%)	0 (0%)	p=0,03
Geburt außerhalb	2 (2,7%)	0 (0%)	p=0,03
Sektioindikationen*			
Pathologischer Doppler	31 (50,8%)	0 (0%)	p<0,01
Pathologisches CTG	12 (19,6%)	3 (2,8%)	p<0,01
Präeklampsie/HELLP	10 (16,4%)	2 (1,9%)	p<0,01
Plazenta praevia	0 (0%)	14 (13%)	p=0,08
Mütterliche Belastung	0 (0%)	6 (5,6%)	p=0,09
Geburtsstillstand	1 (1,6%)	5 (4,6%)	p=0,42
Lageanomalie	0 (0%)	22 (20,4%)	p<0,01
ReSektio	0 (0%)	28 (25,9%)	p<0,01
Andere	7 (11,7%)	28 (25,9%)	p=0,13
Neonatales Gewicht	1390 (835-1890)	2895 (2137-3330)	p<0,01
APGAR < 7			
nach einer Minute	30 (40,5%)	23 (14,3%)	p<0,01
nach fünf Minuten	13 (17,6%)	10 (6,2%)	p<0,01
Arterieller pH	7,29 (7,26-7,33)	7,31 (7,27-7,35)	p=0,1
Neonatale Intensivstation	54 (73%)	46 (29%)	p<0,01

Die Daten werden als Median oder Anzahl angegeben. In Klammern stehen der Interquartilenbereich oder die Prozentangabe. HELLP: Syndrom mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und erniedrigten Plättchenwerten. *Prozentangaben beziehen sich nur auf die Patienten mit Sektioindikation

Da viele Patientinnen in der Kontrollgruppe wegen einer Sektioindikation oder einer nicht geburtshilflichen Erkrankung untersucht wurden, war die Sektiorate in dieser Gruppe mit 67 % deutlich erhöht (Tabelle 3). Das Gestationsalter bei Geburt war mit 37+3 Schwangerschaftswochen erniedrigt.

Die Sektiorate in der IUWR-Gruppe betrug 82,5 % in den letzten sechs Jahren. Ein deutlicher Anstieg der Sektiorate zeigte sich in den letzten zwei Jahren, da wachstumsretardierte Kinder häufiger primär per sectionem entbunden wurden, um Geburtsstillstände und andere Komplikationen zu verhindern. Der Median des Gestationsalters bei Geburt war 33+0 Schwangerschaftswochen in der IUWR-Gruppe und das Geburtsgewicht lag – dem frühen Gestationsalter und der verzögerten Entwicklung entsprechend – bei 1390 Gramm. Zwei der untersuchten Feten verstarben intrauterin, drei Feten starben innerhalb einer Woche nach der Geburt auf der neonatologischen Intensivstation. Trotz schlechter APGAR-Werte in der IUWR-Gruppe lag der Median des pH-Werts bei 7,29. Keine Geburt sowohl in der IUWR- als auch in der Kontrollgruppe zeigte einen pH-Wert unter 7,0.

3 Methodik

3.1 Aufzeichnung der Kardiotokogramme

Die CTG-Befunde wurden mit zwei verschiedenen Kardiotokographen, M1350A und M1353A der Firma Hewlett Packard, aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden die gemessenen und rechnerisch aufbereiteten Frequenzwerte als Datenfiles für die spätere computerisierte Auswertung gespeichert. Die CTGs zeigten keine Wehentätigkeit im Tokogramm. Durch die korrelationsgebundene Ultraschalltechnik ist nur die Wiedergabe einer gemittelte Herzfrequenz möglich. Eine Messung der Herzfrequenzvariabilität von Schlag zu Schlag ist mit dem CTG somit nicht möglich.

3.2 Analyse nach Dawes/Redman

Die Analyse nach Dawes/Redman ist eine computergestützte Methode, um anhand einer CTG-Aufzeichnung die fetale Herzfrequenz zu beurteilen:

Hierzu wird eine Basallinie der Herzfrequenzreihe zur Erkennung von Akzelerationen und Dezelerationen errechnet. Zusätzlich wird jede Minute der fetalen Herzfrequenz in 16 Epochen geteilt. Jede Epoche entspricht damit 3,75 Sekunden und enthält typischerweise sieben bis zehn fetale Herzschläge, oder sechs bis neun Pulsintervalle. Die beiden wichtigsten Parameter der Analyse nach Dawes/Redman sind die Epochen-zu-Epochen-Variation, die sogenannte Kurzzeitvariation (short term variation, STV), und die Minuten-zu-Minuten-Variation, die Langzeitvariation (long term variation, LTV).

3.2.1 Berechnung der Kurzzeitvariation (short term variation, STV)

Zur Berechnung der Kurzzeitvariation wird zuerst für jede Minute der Mittelwert der Differenz aufeinanderfolgender Epochen berechnet. Die Kurzzeitvariation ist der Mittelwert der Einminutenmittelwerte und wird in Millisekunden angegeben (23).

3.2.2 Berechnung der Langzeitvariation (long term variation, LTV)

Zur Berechnung der LTV wird die Basallinie durch die Herzfrequenzkurve gelegt. Für jede Minute wird anschließend der höchste und der niedrigste Epochenwert um die Basallinie gemessen. Die Differenz der beiden Epochenwerte ist der Minutenwert. Die LTV entspricht dem Mittelwert aller Minutenwerte, wobei nur die Werte in Episoden hoher Variation verwendet werden. Episoden hoher Variation sind Intervalle, die in fünf von sechs gemessenen Minuten einen Minutenwert von über 32 Millisekunden zeigen. Die LTV wird in Millisekunden angegeben (23).

3.2.3 Auswertung der Kurz- und Langzeitvariation

Unterhalb der 28+6 Schwangerschaftswoche gelten STV Werte $< 3,5$ Millisekunden als pathologisch; ab der 29+0 Schwangerschaftswoche sind STV Werte < 4 Millisekunden als pathologisch anzusehen (10). Für die Langzeitvariation liegt die Grenze gestationsalterabhängig für die LTV bei < 20 - 22 Millisekunden (26). In der vorliegenden Arbeit dienen die Grenzwerte für STV und LTV lediglich der Einschätzung des Schweregrades der IUWR.

3.2.4 Implementierung der Dawes/Redman-Analyse

Für die Analyse nach Dawes/Redman wurde das Programm libRASCH (32) verwendet. Die Implementierung des Dawes/Redman-Verfahrens in libRASCH erfolgte weitestgehend anhand der Veröffentlichung von Pardey et al. (23). Um die Implementierung in libRASCH zu validieren wurden 29 CTGs mit dem System Sonicaid Team Fetal-Monitor (Oxford Instruments, Surrey, UK) in der Frauenklinik aufgezeichnet und mit dem Standardprogramm zur Analyse der Dawes/Redman, Sonicaid FetalCare (Oxford Instruments, Surrey, UK), analysiert. Die Ergebnisse des kommerziellen Programms Sonicaid FetalCare stimmten mit denen der in libRASCH berechneten Werte überein, die Korrelation betrug 96%.

3.3 Analyse mittels PRSA

Die PRSA filtert aus komplexen biologischen Signalen Artefakte, Signalrauschen und Nicht-Periodizitäten heraus. Dazu werden die periodischen und quasi-periodischen Signalanteile in Phase gebracht. Anschließend werden die Signalanteile gemittelt, dadurch werden die nicht-periodischen Anteile entfernt. Im folgendem wird die Analyse des CTGs mittels PRSA im Detail beschrieben.

3.3.1 Auswahl der periodischen Signalanteile

Die Auswahl der periodischen Signalanteile erfolgt anhand einer einfachen Filterbedingung: Alle Phasen im CTG, die eine Herzfrequenzzunahme (bzw. -abnahme) aufweisen. Die Dauer T der Herzfrequenzzunahme (bzw. -abnahme) kann variabel gewählt werden. Abbildung 2 zeigt die Auswahl der Signalabschnitte für drei verschiedene Filterlängen T . 2A zeigt ein Beispiel für $T = 1$, es wird ein Herzfrequenzwert mit dem darauffolgenden verglichen. 2B

zeigt ein Beispiel für $T = 3$, es wird der Mittelwert aus drei Herzfrequenzwerten mit dem Mittelwert der darauffolgenden drei Herzfrequenzwerten verglichen. 2C zeigt ein Beispiel für $T = 5$.

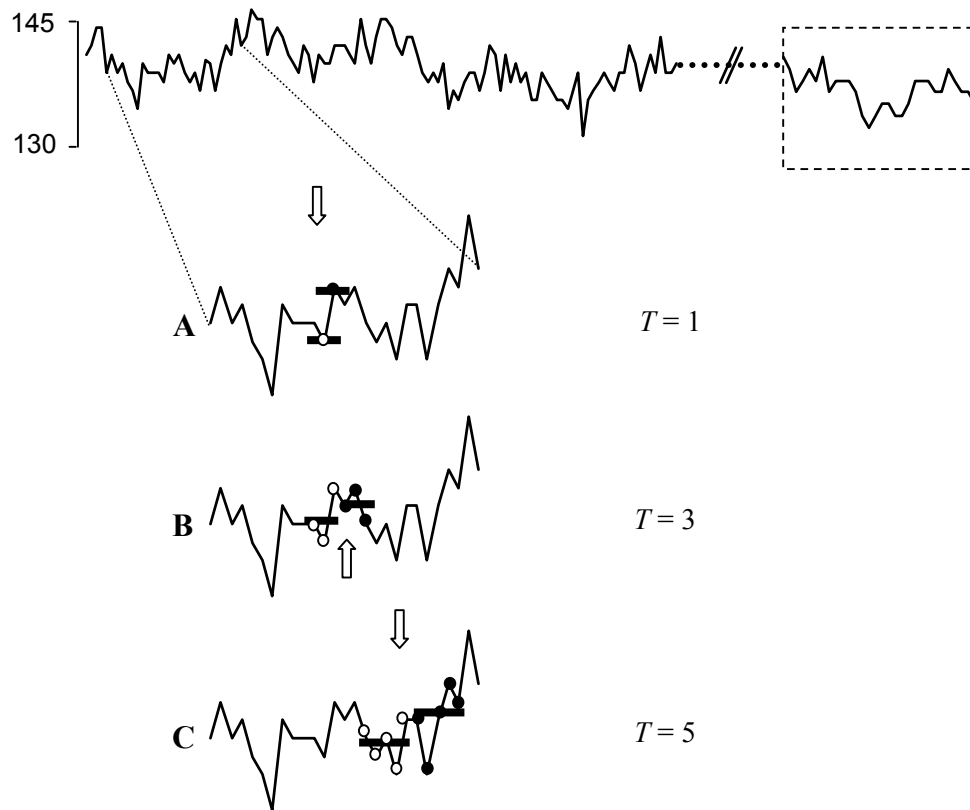


Abbildung 2: Definition der Filterlänge T . Dargestellt wird ein künstliches Signal. Die Filterbedingung ist eine Herzfrequenzzunahme. In dem Signalausschnitt (A) entspricht die Filterlänge einem Herzfrequenzwert ($T = 1$), (B) zeigt eine Filterlänge von drei Herzfrequenzwerten ($T = 3$), die Filterlänge in (C) entspricht fünf Herzfrequenzwerten ($T = 5$). Der Mittelwert (dicke Balken) der ersten Filterlänge (weiße Punkte) wird mit dem Mittelwert der nächsten Filterlänge (schwarze Punkte) verglichen. In allen Beispielen trifft die Filterbedingung zu. Phasen, in denen die Filterbedingung erfüllt wird, werden als Ankerpunkte bezeichnet (weiße Pfeile).

Die Phasen im CTG, für die die Filterbedingung zutrifft, werden als Ankerpunkte bezeichnet. Dass heißt, ein Ankerpunkt ist ein Zeitpunkt, um den eine Herzfrequenzzunahme bzw. -abnahme definierter Länge stattfindet. Alle Ankerpunkte werden mit dem Index v nummeriert (Abbildung 3).



Abbildung 3: Definition der Ankerpunkte. Alle Ankerpunkte (schwarze Punkte) werden mit dem Index v nummeriert. In diesem Signal lassen sich 7.000 Ankerpunkte bei 15.000 Herzfrequenzwerten berechnen.

Anschließend wird für jeden Ankerpunkt das umgebende Einzeltachogramm ausgewählt (siehe Abbildung 4). Die Länge der Einzeltachogramme ist jeweils $2L$, L Herzfrequenzwerte vor und L Herzfrequenzwerte nach dem Ankerpunkt. In Abbildung 4 wurde für die Fensterlänge L der Wert 100 verwendet. Die Einzeltachogramme können überlappen.

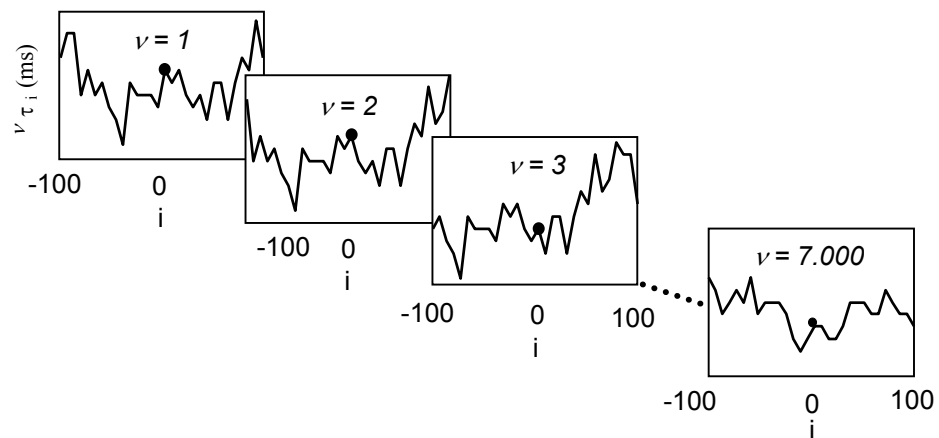


Abbildung 4: Definition der Tachogramme. Die Tachogramme der Ankerpunkte werden zur Vereinfachung als ausgeschnittene Teilabschnitte des Gesamtsignals dargestellt. Entsprechend der Anzahl der Ankerpunkte werden 7.000 Tachogramme erkannt. Ein Tachogramm hat eine Länge von zwei Fensterlängen $2L$. Da eine Fensterlänge eine Länge von 100 Sekunden hat, ist das Tachogramm 200 Sekunden lang.

3.3.2 Phasengleichrichtung und Signalmittlung

Als nächstes werden die Einzeltachogramme so ausgerichtet, dass die jeweiligen Ankerpunkte übereinanderliegen (siehe Abbildung 5A graue Linien). Als letzter Schritt wird das mittlere Tachogramm aus den Einzeltachogrammen berechnet (Abbildung 5A schwarze Linie und 5B). Durch die Signalmittlung werden nicht-periodische Komponenten eliminiert. Periodische und quasi-periodische Komponenten treten deutlicher hervor.

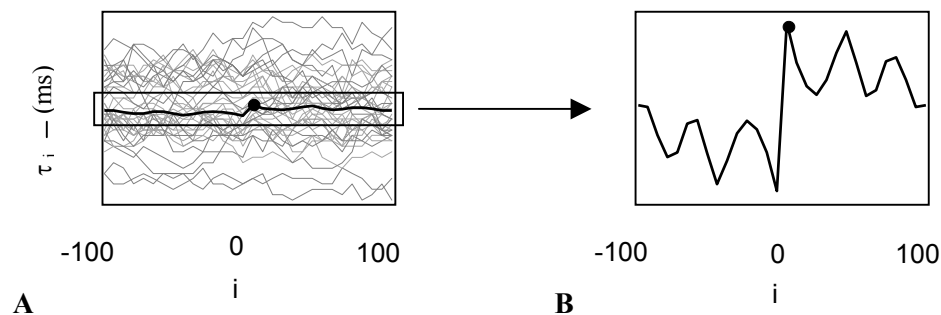


Abbildung 5: Signalmittlung der Einzeltachogramme. Die schwarze Kurve in (A) zeigt das signalgemittelte Tachogramm, das aus den 7000 Einzeltachogrammen (graue Kurven) gemittelt wurde. Das signalgemittelte Tachogramm wird in (B) vergrößert dargestellt.

3.3.3 Quantifizierung der PRSA-Kurve

Im signalgemittelten Tachogramm sind alle periodischen und quasi-periodischen Signalanteile nun in Phase. Zur Quantifizierung der PRSA-Kurve wird die zentrale Amplitude $C(S)$ berechnet. Sie ergibt sich aus der Differenz des Mittelwertes über S Werte der PRSA-Kurve vor dem Ankerpunkt ($i=-S$ bis $i=-1$) und des Mittelwertes über S Werte nach dem Ankerpunkt ($i=0$ bis $i=S-1$).

$$C(S) = \frac{1}{2S} \left[\sum_{i=0}^{S-1} \overline{\tau(i)} - \sum_{i=-S}^{-1} \overline{\tau(i)} \right] \quad (1)$$

Die zentrale Amplitude $C(S)$ ist ein Maß für die komplette dynamische Kapazität des untersuchten Systems.

3.4 Statistische Auswertung

Zur rechnergestützten statistischen Datenauswertung werden die Programme SPSS (Version 12.0) und R (Version 2.1.1) (25) für Windows XP verwendet.

Kontinuierliche Variablen sind mit dem Durchschnitt und der Standardabweichung, beziehungsweise durch den Median mit der 25 % und 75 % Perzentile angegeben.

Zum Vergleich zwischen in nominalen Klassen aufgeteilten Merkmalen und zur Berechnung der statistischen Grenzwerte werden der Chi-Quadrat-Test χ^2 benutzt.

Zum Vergleich quantitativer Merkmale wird der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für alle Analysen wird ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Receiver operator characteristic (ROC) -Kurven werden berechnet, um die prognostische Stärke der Risikovariablen zu kalkulieren. Die Beurteilung der ROC Kurven hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung erfolgt anhand des „area under the curve“ (AUC, Fläche unter der Kurve) -Wertes.

4 Ergebnisse

Alle 235 CTGs wurden mittels der Analyse nach Dawes/Redman und der neuen PRSA-Methode untersucht. Die Aufzeichnungsdauer der Kardiotokogramme betrug im Median 42 Minuten (IUWR: 53 Minuten, Kontrolle: 39 Minuten).

4.1 Analyse mittels PRSA

Da bisher die Herzfrequenzanalyse mittels PRSA lediglich an Postinfarkt-patienten durchgeführt wurde, erfolgte im ersten Schritt die Optimierung der Berechnungsparameter für PRSA. Die Berechnungsparameter wurden so ausgewählt, dass eine optimale Unterscheidung zwischen der IUWR- und der Kontrollgruppe möglich ist.

Als Ankerpunkte wurden Herzfrequenzzunahmen bis maximal 5 % verwendet. Die optimale Filterlänge T ist 10 Sekunden oder entsprechend der CTG-Dopplertechnik 40 Herzfrequenzwerte ($T = 40$) (siehe Abschnitt 5.2). Diese Filterlänge bedeutet, dass nur periodische Schwingungen mit einer Frequenz kleiner 0,04 Hz untersucht werden. Als Fensterlänge L wurde ein Zeitintervall von 100 Sekunden ermittelt. Daraus ergibt sich für die Einzeltachogramme eine Länge von 200 Sekunden ($2L$).

Die Abbildung 6 zeigt das gemittelte PRSA-Tachogramm für die IUWR-Gruppe (dicke Linie) und das gemittelte PRSA-Tachogramm für die Kontrollgruppe (dünne Linie).

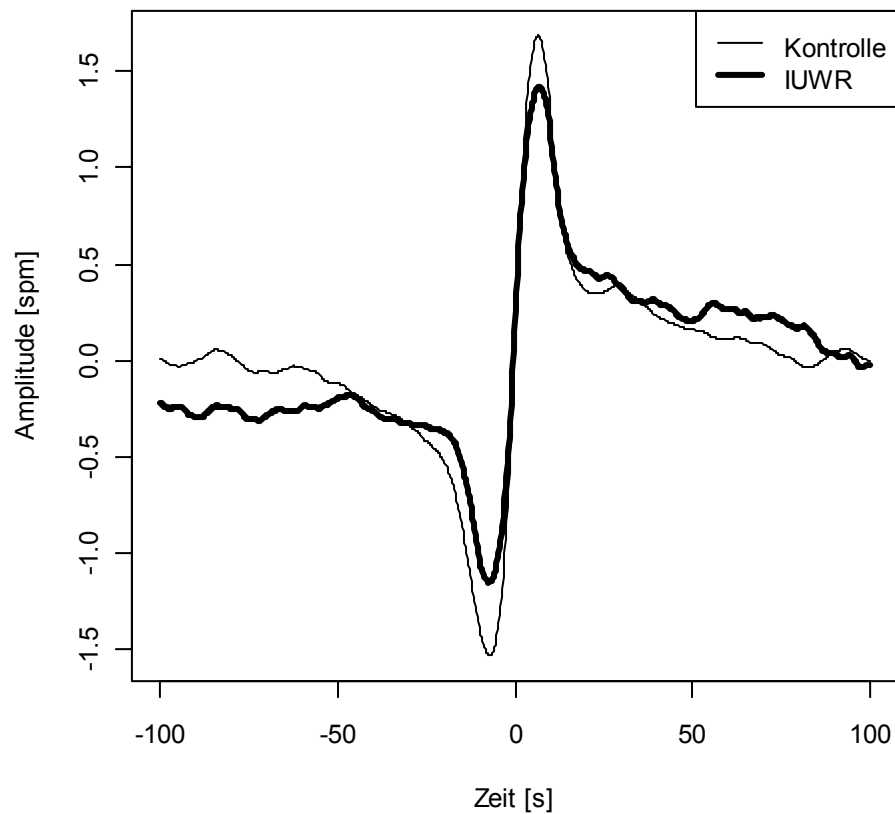


Abbildung 6: Tachogramme beider Gruppen. Die Tachogramme haben eine Länge von 200 Sekunden (entsprechend den zwei Fensterlängen). Das Tachogramm der IUWR-Gruppe (dicke Linie) zeigt eine eingengte gemittelte Herzfrequenzreaktion um den Ankerpunkt im Vergleich zum Tachogramm der Kontrollgruppe (dünne Linie).

Der Kurvenverlauf des Tachogramms der IUWR-Gruppe zeigt eine geringere gemittelte Herzfrequenzzunahme um den Ankerpunkt als das Tachogramm der Kontrollgruppe. Die Verzögerung bis zum Erreichen der Ausgangsfrequenz vor der Herzfrequenzzunahme ist bei IUWR-Feten länger als bei den Kontrollen.

Die zentrale PRSA-Kurvenamplitude $C(S)$ wurde in dieser Studie als Parameter AC, die „acceleration capacity“, charakterisiert. Für die Zeitskala S ergab sich ein optimaler Wert von 10 Sekunden oder 40 Herzfrequenzwerte. Die

Herzfrequenzen vor und nach dem Ankerpunkt werden nummeriert (Ankerpunkt ist dann τ_0) (Abbildung 7).

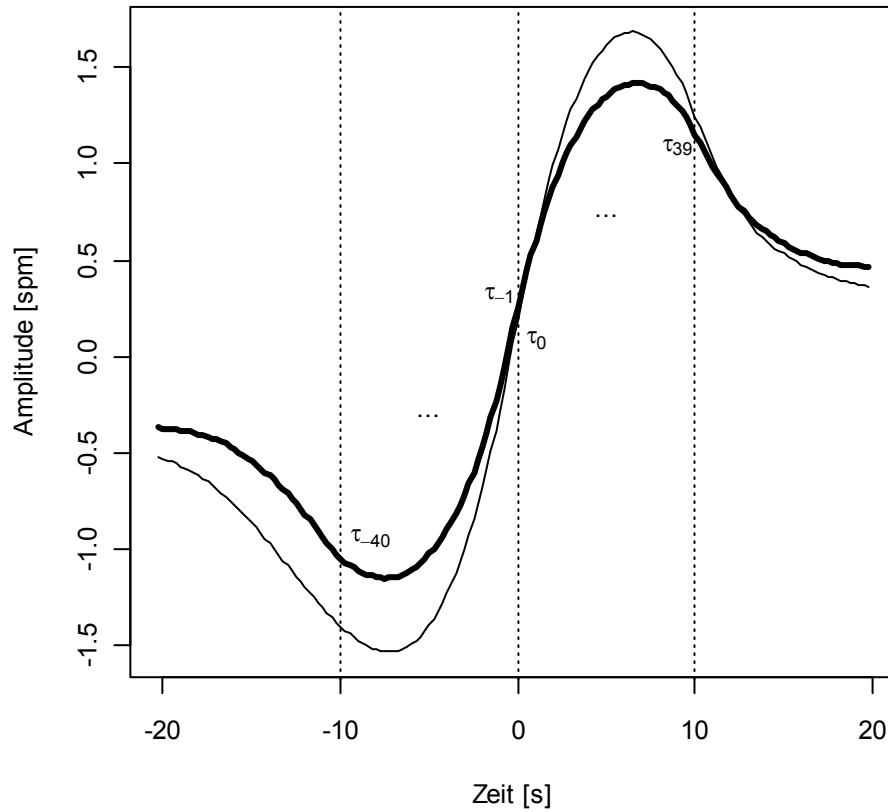


Abbildung 7: Berechnung des Parameters AC. Die Summe aus der Herzfrequenz des Ankerpunktes und der nachfolgenden 39 Herzfrequenzwerte wird gebildet und von der Summe der 40 Herzfrequenzwerte vor dem Ankerpunkt subtrahiert und daraus der Mittelwert gebildet.

Die Herzfrequenzen τ_{-1} bis τ_{-40} und die Herzfrequenzen τ_0 bis τ_{39} werden aufsummiert und aus der Differenz der Summen wird der Mittelwert gebildet.

Daraus ergibt sich für AC folgende Formel:

$$AC = \frac{1}{2 * 40} \left[\sum_{i=0}^{39} \tau(i) - \sum_{i=-40}^{-1} \tau(i) \right] \quad (2)$$

4.2 Vergleich von Dawes/Redman und PRSA

Es wurden die STV und die LTV entsprechend Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 bestimmt. Bei 17 CTGs der IUWR-Gruppe fanden sich keine Episoden hoher Variation, so dass die LTV hier nicht berechnet werden konnte. Deshalb wird LTV im Vergleich zum neuen PRSA-Parameter nicht berücksichtigt.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung beider Gruppen für STV und AC:

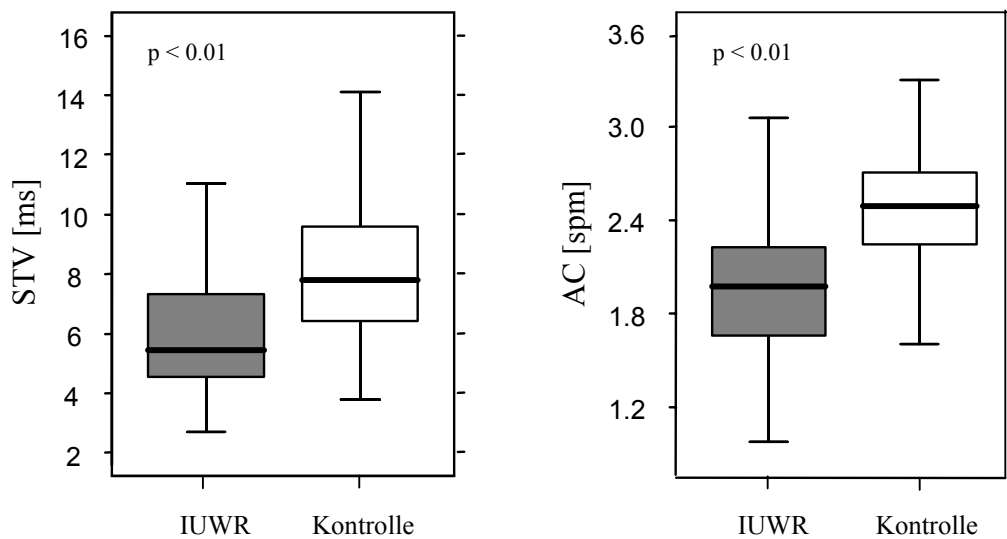


Abbildung 8: Verteilungen von STV und AC.

Sowohl der neue Parameter AC (IUWR: Median: 1,97 Schläge pro Minute (IQR: 1,66 - 2,23), Kontrolle: Median: 2,49 Schläge pro Minute (IQR: 2,24 - 2,72)) als auch die Kurzzeitvariation STV nach Dawes/Redman (IUWR: Median: 5,44 Millisekunden (IQR: 4,49 - 7,38), Kontrolle: Median: 7,79 Millisekunden (IQR: 6,35 - 9,66)) sind bei wachstumsretardierten Feten gegenüber den Kontrollen erniedrigt. Der Unterschied ist bei der AC ($p = 1,2 \cdot 10^{-14}$, $Z = -7,718$) ausgeprägter als bei der Kurzzeitvariation STV ($p = 1,1 \cdot 10^{-8}$, $Z = -5,743$) (Tabelle 4).

Tabelle 4: STV und AC in IUWR- und Kontrollfeten

	IUWR (n=74)	Kontrolle (n=161)	p-Wert	Z-Wert
STV (ms)	5,44 (4,49 - 7,38)	7,79 (6,35 - 9,66)	$1,1 \cdot 10^{-8}$	-5,743
AC (spm)	1,97 (1,66 - 2,23)	2,49 (2,24 - 2,72)	$1,2 \cdot 10^{-14}$	-7,718

Der Median und die IQR werden für STV und AC angegeben. Der statistische Vergleich zwischen IUWR und Kontrollen werden mittels Mann-Whitney Test ausgeführt.

Anhand der Maximierung des Chiquadrattests wurden die optimalen Cut-off-Werte für AC und STV ermittelt (Abbildung 9). Die optimalen Cut-off-Werte sind für AC 2,23 spm und für STV 5,66 ms. AC hat eine Sensitivität (wachstumsretardierte Feten, die als solche erkannt werden und tatsächlich wachstumsretardiert sind) von 76 %, eine Spezifität (Gesunde, die gesund sind) von 76 %, einen positiven prädiktiven Wert von 59 % und einen negativen prädiktiven Wert von 87 %. STV hat eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 86 %, einen positiven prädiktiven Wert von 65 % und einen negativen prädiktiven Wert von 79 %.

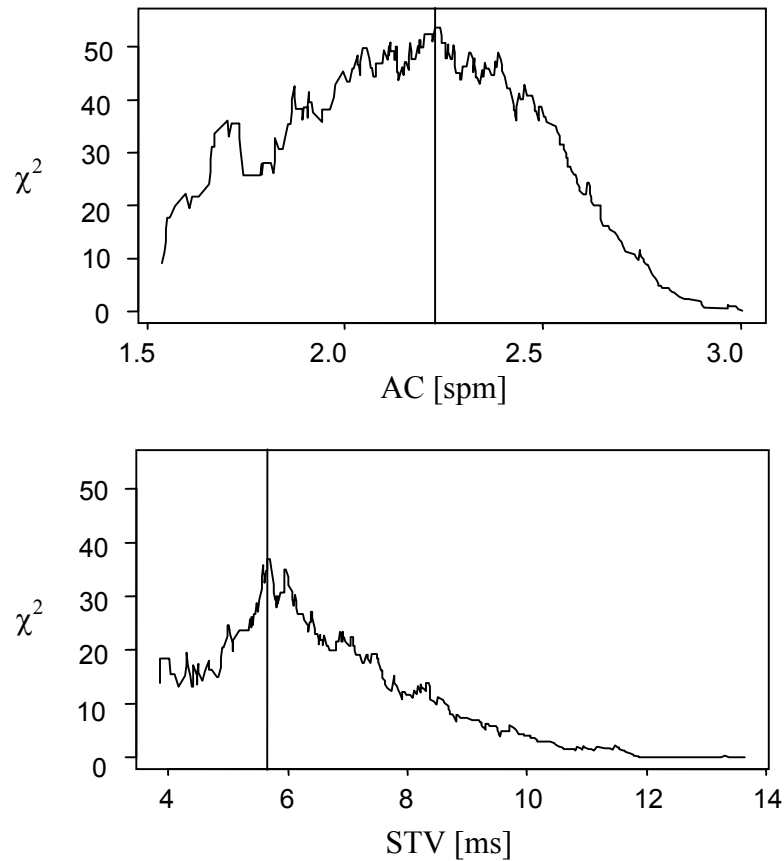


Abbildung 9: Chiquadrat-Werte in Abhängigkeit von STV und AC. Die vertikalen Linien stellen die optimalen Cut-off-Werte dar.

Zusätzlich wurden ROC (receiver operator characteristic) -Kurven für STV und AC erstellt (Abbildung 10), um beide Methoden unabhängig von Trennwerten vergleichen zu können. Dabei wird die Sensitivität gegen die Spezifität aufgetragen. Als Ausdruck der diagnostischen Stärke einer Risikovariablen wird die Fläche unter der Kurve AUC, area under the curve errechnet. Eine größere Fläche bedeutet einen höheren prädiktiven Wert der zugehörigen Risikovariablen.

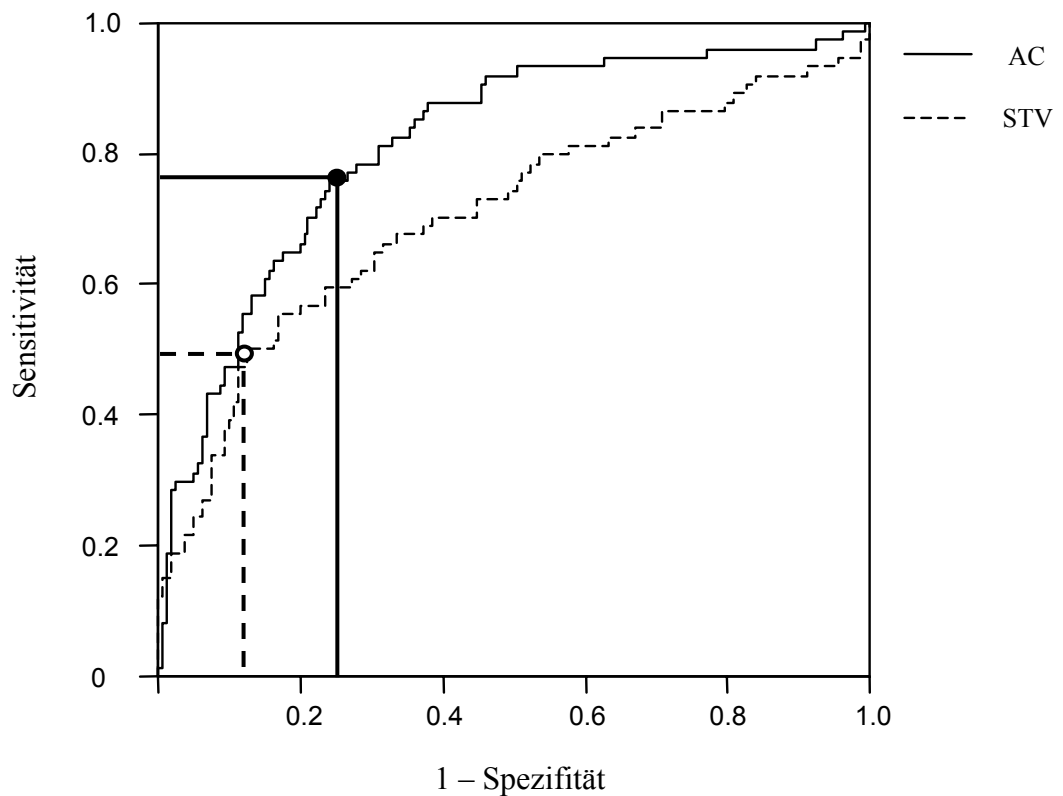


Abbildung 10: ROC-Kurven für STV und AC. Die Fläche unter der Kurve beträgt für STV (gestrichelte Linie) 70,5 % und für AC (durchgezogene Linie) 81,4 %. Eingezeichnet sind die optimalen Cut-off-Werte für AC und STV mit den dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten.

In den beiden Studiengruppen findet sich für die zentrale PRSA-Kurvenamplitude AC eine Fläche von 81,4 % und für STV eine Fläche von 70,5 %. AC hat einen größeren diagnostischen Wert als STV. Dies wird besonders im mittleren Spezifitätsbereich deutlich. In die ROC-Kurve wurden die optimalen Cut-off-Werte für AC und STV eingetragen.

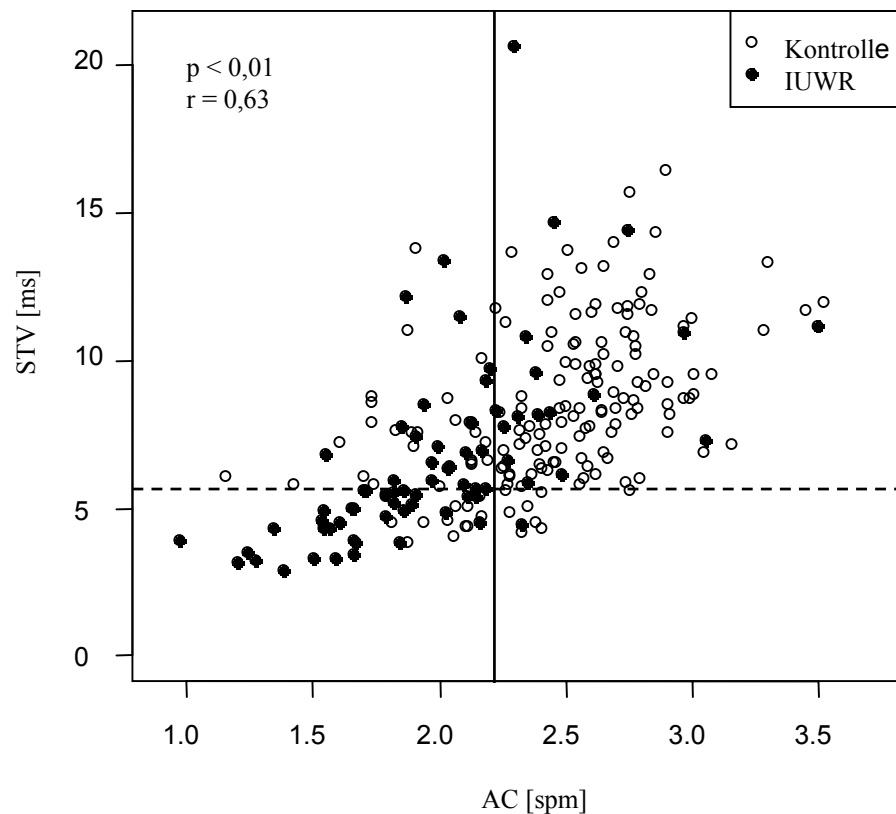


Abbildung 11: Beziehung von STV und AC. STV und AC zeigen in der IUWR-Gruppe (schwarze Punkte) eine höhere Korrelation als in der Kontrollgruppe (graue Kreise). Die optimalen Cut-off-Werte für STV (gestrichelte Linie) und AC (durchgezogene Linie) wurden eingezeichnet.

AC und STV zeigen eine deutliche Korrelation. Sie beträgt nach dem nicht parametrischen Test Spearman-Rho 62,9 % (Signifikanz < 0.01). Die IUWR-Gruppe ist mit 77,1 % nach Spearman-Rho besser korreliert als die Kontroll-Gruppe mit 51,9 % (Abbildung 11).

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die phasen-gleichgerichtete Signalmittelung (PRSA) eine geeignete Analyseverfahren der fetalen Herzfrequenz ist. Durch einen einfachen Signalverarbeitungsalgorithmus lässt sich der Parameter AC (acceleration capacity) der Herzfrequenzvariabilität berechnen, der eine starke Assoziation zur intrauterinen Wachstumsretardierung zeigt. Zudem ist AC dem bisherigen Standardparameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität, der Kurzzeitvariation (STV), vor allem im mittleren Spezifitätsbereich in der Unterscheidung zwischen wachstumsretardierten und Kontrollfeten überlegen. Wendet man den optimalen Cut-off-Wert für AC an, werden vier von fünf wachstumsretardierten Kinder als solche erkannt.

Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität dienen im klinischen Alltag jedoch nicht der Prädiktion der Wachstumsretardierung. Die Diagnose Wachstumsretardierung erfolgt hauptsächlich durch Ultraschall- und Doppleruntersuchungen (31). Die Herzfrequenzvariabilität soll eine zeitnahe Zustandsbeschreibung des Feten liefern. Eine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität – vor allem im zeitlichen Verlauf gesehen – gilt als Zeichen einer möglichen fetalen Gefährdung mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität wachstumsretardierter Feten. Daher kann die klinische Bedeutung von AC mit Hilfe der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden und muss Anlass für die Validierung von AC in einer prospektiven Studie mit unabhängigem Datensatz geben.

In der derzeitigen Literatur wird die Herzfrequenzanalyse als Untersuchungsmethode zur Prädiktion einer fetalen Gefährdung bei intrauteriner Wachstumsretardierung kritisch diskutiert. Probleme, die bei der Anwendung der bisherigen Standardmethode nach Dawes/Redman entstehen – und eventuell auch bei der neuen Methode entstehen können – sind vor allem die Interpretation der Befunde im Hinblick auf die zu ziehende klinische Konsequenz. Der Verlust der

Herzfrequenzvariabilität STV weist auf eine zunehmende Zustandsverschlechterung des Feten der 25.- 38. Schwangerschaftswoche hin (10, 26, 35). Aus einzelnen Studien (2, 19, 33) geht jedoch hervor, dass CTG-Veränderungen erst in der späten Phase vor einer Dekompensation auftreten. Der Vorhersagewert einer möglichen Dekompensation liegt bei etwa zwei bis drei Tagen. Es wird angenommen, dass vor allem venöse Dopplerwerte wie die frühen venösen Ductus venosus-Veränderungen frühe Dekompensationszeichen (etwa zwei Wochen vor einer kritischen Dekompensation) sind und somit einen günstigeren Zeitpunkt einer möglichen Schwangerschaftsbeendigung zeigen als die Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman (5). In der letzten Zeit wird daher diskutiert, ob nicht den Ductus venosus-Veränderungen bei der Entscheidung zur Geburt eines wachstumsretardierten Kindes der Vorzug gegeben werden soll. In der 2004 initiierten TRUFFLE-Studie (38) wird untersucht, welche Geburten, beurteilt nach STV- oder nach Ductus venosus-Veränderungen, ein besseres Geburtsoutcome haben. Die ersten Ergebnissen, die 2007/2008 erwartet werden können, werden wahrscheinlich den Stellenwert der Herzfrequenzanalyse in der Frage der rechtzeitigen Schwangerschaftsbeendigung neu klären. Zum jetzigen Zeitpunkt steht fest, dass die Kombination aus einer Herzfrequenzanalyse und arterieller und venöser Dopplerflusswerte im Verlauf gesehen, brauchbare Hinweise auf hämodynamische Veränderungen des Feten vor der Dekompensation liefern wird.

5.1 Physiologie

Grundlegend für die Verbesserung der Ergebnisse durch die Analyse der phasengleich-gerichteten Signalmittelung (PRSA, „phase rectified signal averaging“) scheint die Berücksichtigung der physiologischen Zusammensetzung der fetalen Herzfrequenz zu sein. Die PRSA basiert auf der Annahme, dass physiologische Signale zwar periodisch sind, aber durch Nicht-Periodizitäten und Rauschen überlagert werden. Um periodisches Verhalten erkennen zu können,

müssen diese Störfaktoren weitgehend aus dem ursprünglichen Signal eliminiert werden:

Die fetale Herzfrequenz ist ein komplexes Signal, das durch die verschiedensten Einflussgrößen bestimmt wird. Die fetale Kreislaufregulation ist gestationsalterabhängig. Das vegetative Nervensystem und das kardiale Reizleitungssystem entwickeln sich ab dem 28. Entwicklungstag. Das sympathische Nervensystem entwickelt sich hierbei schneller als das parasympathische System und dominiert die Kreislaufkontrolle vor Geburt. Der parasympathische Grundtonus und die parasympathisch vermittelten Reflexantworten verstärken sich erst spät, kurz vor dem Entbindungstermin, und reifen bis acht Wochen nach der Geburt aus. Die sympathische Beeinflussung des Grundtonus nimmt nach der Geburt zugunsten der vagalen Komponente ab (1, 35). Zusätzlich werden die basale Herzfrequenz und die Schlag-zu-Schlag-Variation von einer Vielzahl von intrinsischen und extrinsischen Stimuli verursacht, die mitunter unabhängig vom autonomen Nervensystem ablaufen, z.B. durch die Aktivität des Feten, seine Atmung und Sauerstoffversorgung, die Lage der Mutter, der Adrenalin- und Insulinspiegel, die Uteruskontraktion, Schall, Temperatur, Tageszeit (zirkadianer Rhythmus des Cortisolspiegels) und Medikamente (21). Diese Reize verursachen mitunter Unterbrechungen des periodischen Verhaltens. Es entstehen Überlagerungen und Phasenverschiebungen.

Die PRSA synchronisiert die Herzfrequenzzunahmen aller Schwingungen bis zu einer Frequenz von 0,04 Hz. Dies bietet den Vorteil, dass die verschiedenen physiologischen Prozesse, die zu einer Beschleunigung des Herzschlages führen, gemittelt werden. Diese sehr niedrig- bis mittelfrequenten Schwingungen bis 0,04 Hz sind langsame Schwingungen und Reaktionen der intrinsischen Kontrollmechanismen und des sympathischen Nervensystems (35). Hochfrequente Schwingungen, wie sie durch fetale Bewegung, fetale und maternale Atmung oder durch Artefakte und Rauschen verursacht werden, werden mittels PRSA eliminiert. AC quantifiziert die gemittelte Akzelerationskapazität und zeigt die

physiologische Potenz aller zu einer Beschleunigung führender Reaktionen, auch die des niederfrequenten Teils des sympathischen Nervensystems.

Feten, die allmählich zunehmenden Sauerstoff- und Substratmangel ausgesetzt sind, haben die Fähigkeit ihren Grundumsatz so weit herunterzufahren, dass sie eine lange Zeit überleben können. Das sympathische System ist in den Situationen mit Sauerstoff- und Substratmangel besonders wichtig. Der Sympathikus wird aktiviert, um das Herz-Kreislauf-System aufrechtzuerhalten. Hierzu gehört die Umverteilung des Blutflusses und die Verwertung der Glykogenspeicher in Leber und Myokard (9). Die sympathische Reaktion in solchen Situationen scheint im unreifen Feten wegen der verlangsamten Entwicklung des Parasympathikus stärker ausgeprägt als in zeitgerecht gewachsenen Feten. Daher kann durch die Betrachtung der zur Herzfrequenzzunahmen führenden Reaktionen – wie es die PRSA ermöglicht – Rückschlüsse auf die Unterversorgung wachstumsretardierter Feten gezogen werden.

Die Analyse nach Dawes/Redman beachtet die physiologische Zusammensetzung der Herzfrequenzschwingungen nicht. Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität STV und LTV werden über genormte zeitliche Intervalle berechnet. Da sich beide Dawes/Redman-Parameter aus dem überlagerten Signal ergeben, haben sie einen schlechteren prädiktiven Wert als der Parameter AC, der mitunter alle zu Beschleunigungen führenden Reaktionen misst und somit auch die sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems berücksichtigt.

5.2 Einschränkungen

Aus Mangel an Aufzeichnungen bei normalen Schwangerschaftsverläufen mussten mitunter Patientinnen in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden, die wegen Sektioindikationen oder nicht geburtshilflichen Erkrankungen ein CTG abgeleitet bekamen. Es wurde angenommen, dass sowohl die Indikationen zur

Sektio (z.B. kindliche Lage, Plazentalage oder mütterlicher Belastung) wie auch die nicht-geburtshilflichen Indikationen (z.B. Mammakarzinom, Frakturen, kurzstreckige Thrombosen) keinen Einfluss auf die fetale Herzfrequenz nahmen. Die klinischen Charakteristika geben daher kein normales Patientenkollektiv wieder. In der Kontrollgruppe sind eine deutlich erhöhte Sektiorate und frühes Gestationsalter bei Geburt zu finden.

Weiterhin zeigt die Gruppe der intrauterinen Wachstumsretardierung besonders gute Herzfrequenzvariabilitätswerte nach Dawes/Redman. Nur bei zehn Feten lag entsprechend der Schwangerschaftswoche die STV unter ihrem Grenzwert. Der Median der STV für die IUWR-Feten lag bei 5,44 Millisekunden (IQR: 4,49 - 7,38). Nichtsdestotrotz ist auch bei dieser relativ stabilen IUWR-Gruppe die Trennung zur Kontrollgruppe mit AC deutlich besser als mit STV.

Beim CTG wird mit einem Ultraschallsender und -empfänger unter Ausnutzung des Dopplereffekts die Bewegung des Herzens, vor allem der AV-Klappen nicht-invasiv registriert. Aus diesen Daten werden viermal pro Sekunde (240 mal pro Minute) ein Mittelwert für die Herzfrequenz berechnet. Die Messwerte werden ebenso wie die Wehentätigkeit über der Zeit aufgetragen. Bei der Berechnung der Herzfrequenz kann es durch Rundung zu minimalen Abweichungen kommen. Außerdem sind die Messwerte mit allen Fehlermöglichkeiten behaftet, die im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen auftreten können (beispielsweise Verrutschen des Schallkopfes, Bewegung der Mutter und des Feten). Somit kann mitunter ein hoher Signalverlust entstehen (12, 24).

Die fetale Herzfrequenzvariabilität ist abhängig von der Aufzeichnungsdauer des CTGs und der in ihm enthaltenen Aktivitätsphasen des Feten. Ab ungefähr der 28. Schwangerschaftswoche befindet sich der Fetus neben Wachstadien in Phasen aktiven oder ruhigen Schlafes. Aktive Schlafphasen sind assoziiert mit Akzelerationen, erhöhter Herzfrequenzvariabilität und Muster fetaler Bewegungen (Kinetogramm). In ruhigen Schlafphasen finden sich erniedrigte Herzfrequenzvariabilität und reduzierte fetale Bewegungen. Die fetale

Herzfrequenzlinie eines gesunden Feten ist häufig von denen eines gefährdeten Feten kaum zu unterscheiden. Die Episoden des ruhigen Schlafes können bis zu 50 Minuten dauern. Daher wird eine Aufzeichnungsdauer eines eingegengten CTGs (=niedrige Oszillationsbreite) von mindestens einer Stunde empfohlen (23). Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Jedoch nähert sich die Aufzeichnungsdauer vor allem in der Gruppe der IUWR-Feten mit 53 Minuten dem empfohlenen Wert von 60 Minuten. Bei den IUWR-Feten ist die Annäherung an die empfohlenen 60 Minuten besonders wichtig, da hier die Unterscheidung zwischen ruhigen Schlafphasen und pathologisch eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität von größerer Bedeutung ist als für die normalen Feten. Ein direkter Vergleich der STV und der AC ist jedoch unabhängig von der Aufzeichnungsdauer immer möglich.

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit berechtigen zur Hoffnung, mit dem vorgestellten Verfahren eine weitergehende, klinisch aussagekräftige Analyse der fetalen Herzfrequenz zu realisieren. Der neue Parameter AC ist ein Wert für die Potenz des fetalen sympathischen Systems. Er stellt durch die Filterung periodischen Verhaltens in Herzfrequenzzunahme und -abnahme ein neues Maß für die fetale Herzfrequenzvariabilität dar und zeigt eine höhere Trennschärfe zwischen wachstumsretardierten und gesunden Feten als die konventionelle CTG-Auswertung oder die klassische Computeranalyse nach Dawes/Redman. Die Arbeit klärt nicht, ob AC eine Gefährdung des wachstumsretardierten Kindes früher erkennt als die Kurzzeitvariation STV. Auch können keine Aussagen über den Parameter AC im Hinblick auf das fetale Outcome gemacht werden. Hinweise hierüber können möglicherweise aus den Ergebnissen der TRUFFLE-Studie (38) geschlossen werden. Die zukünftige Aufgabe ist nun, die PRSA-Analyse des CTGs in einer großen prospektiven Studie zu validieren und im Hinblick auf die Geburtsentscheidung und die Geburtsprognose zu untersuchen.

Eine weitere, sicher interessante Anwendungsmöglichkeit der PRSA wird die Analyse der prä- (8, 22, 37) und intrapartalen (27) Elektrokardiogramme. Die Analyse wird anhand der RR-Intervalle und somit die direkten Schlag-zu-Schlag-Variationen durchgeführt. Der Nachteil der Signalmittelung, wie sie sich durch die CTG-Technik ergibt, fällt weg. Genauere Hinweise über die Regulationen des autonomen Nervensystems werden somit erwartet.

6 Zusammenfassung

Die Abnahme der fetalen Herzfrequenzvariabilität im Verlauf der Schwangerschaft wird als Zeichen einer akuten Gefährdung wachstumsretardierter Feten angesehen. Die phasengleichgerichtete Signalmittelung, PRSA, ist eine neue Methode der Herzfrequenzanalyse. In der vorliegenden Arbeit wurden die Kardiotokogramme von 74 IUWR-Feten und 161 Kontrollfeten untersucht. Mit Hilfe der PRSA ergeben sich signalgemittelte Tachogramme, anhand derer ein neuer Parameter „acceleration capacity“, AC, ermittelt werden kann. AC ist Ausdruck der Aktivität des autonomen vor allem des sympathischen Nervensystems. Mit dem Parameter AC ist eine bessere Unterscheidung zwischen wachstumsretardierten und gesunden Feten möglich als durch die klassische Herzfrequenzanalyse nach Dawes/Redman. Der einfach zu berechnende Algorithmus und die ersten in dieser Arbeit erlangten Ergebnisse machen die PRSA für ein nicht-invasives Screening gefährdeter Feten zugänglich. AC ist ein retrospektiv entwickelter und am Patientenkollektiv optimierter Parameter. Dies macht eine weiterführende unabhängige Validierung an einem prospektiv gewonnenen Datensatz notwendig. Weiterhin sollte nun die Assoziation von AC mit der Vorhersagekraft einer kindlichen Gefährdung und mit dem klinischen Outcome in einer nachfolgenden prospektiven Studie weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Assali NS, Brinkman CR, Woods JR, Dandavino A, Nuwayhid B. Development of neurohumoral control of fetal, neonatal, and adult cardiovascular functions. *Am J Obstet Gynecol* 129 (1977) 748-59
- 2 Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *23* (2004) 111-8
- 3 Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *J Phys A* 364 (2006) 423-34
- 4 Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction. *Lancet* 367 (2006) 1674-81
- 5 Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 23 (2004) 119-25
- 6 Blix E, Sviggum O, Koss KS, Ølian P. Inter-observer variation in assessment of 845 labour admission tests: comparison between midwives and obstetricians in the clinical setting and two experts. *Br J Obstet Gynaecol* 110 (2003) 1-5
- 7 Cheng LC, Gibb DMF, Ajayi RA, Soothill PW. A comparison between computerised (mean range) and clinical visual cardiotocographic assessment. *Br J Obstet Gynaecol.* 99 (1992) 817-20

- 8 Chia EL, Ting Fei H, Rauff M, William CLY. Cardiac time intervals of normal fetuses using non-invasive fetal electrocardiography. *Prenat Diagn* 25 (2005) 546-52
- 9 Cohn HE, Sacks EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 120 (1974) 817-24
- 10 Dawes GS. Short term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 80 (1992) 673-8
- 11 Dawes GS, Houghton CRS, Redman CWG. Baseline in human fetal heart-rate records. *Br J Obstet Gynaecol* 89 (1982) 270-5
- 12 Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Limitations of antenatal fetal heart rate monitors. *Am J Obstet Gynecol* 162 (1990) 170-3
- 13 Dawes GS, Visser GHA, Goodman JDS, Redman CWG. Numerical analysis of the human fetal heart rate: the quality of ultrasound records. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 43-52
- 14 Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new National Institute of Child Health and Human Development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system. *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000) 361-5
- 15 Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards

of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93 (1996) 1043-1065

- 16 Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 19 (2002) 140-6
- 17 Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18 (2001) 564-70
- 18 Hecher K, Cambell S, Pat Doyle, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. *Circulation* 91 (1995) 129-38
- 19 Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 9 (1997) 152-61
- 20 Lotgering FK, Wallenburg HC, Schouten HJ. Interobserver and intraobserver variation in the assessment of antepartum cardiotocograms. *Am J Obstet Gynecol.* 144 (1982) 701-5
- 21 Oppenheimer LW, Lewinsky RM. Power spectral analysis of fetal heart rate. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 8 (1994) 643-61

- 22 Oostendorp TF, van Oosterom A, Jongsam HW. The fetal ECG throughout the second half of gestation. *Clin Phys Physiol Meas* 10 (1989) 147-60
- 23 Pardey J, Moulden M, Redman CWG. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol.* 186 (2002) 1095-1103
- 24 Parer J, King T. Fetal heart rate monitoring: Is it salvageable? *Am J Obstet Gynecol* 182 (2000) 982-7
- 25 R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- 26 Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 98 (1991) 820-3
- 27 Rosen KG. Fetal electrocardiogram waveform analysis in labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 17 (2005) 147-50
- 28 Schneider H, Schneider KTM. Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR), Kap. 28, In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.): *Geburtshilfe*, Springer Verlag, Berlin. 2004, 499-523
- 29 Schneider KTM. CTG – quo vadis?... . *Geburtsh Frauenheilk.* 64 (2004) 1021-3

- 30 Schneider KTM, Butterwege M, Daumer M, Dudenhausen J, Feige A, Gonser M, Hecher K, Jensen A, Koepcke E, Künzel W, Roemer VM, Schmidt S, Vetter K. DGGG Leitlinien. Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. *Frauenarzt* 10 (2004) 979-89'
- 31 Schneider KTM, Gnirs J. Antepartale Überwachung, Kap. 30, In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.): *Geburtshilfe*, Springer Verlag, Berlin. 2004, 539-69
- 32 Schneider R, Bauer A, Barthel P, Schmidt G. libRASCH: a programming framework for signal handling. *Conference Proceedings, Computers in Cardiology*. (2004) 53-6 (www.librasch.org)
- 33 Senat MV, Schwärzler P, Alcais A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 16 (2000) 19-24
- 34 Siira SM, Ojala TH, Vahlberg TJ, Jalonon JO, Välimäki IA, Rosen KG, Ekholm EM. Marked fetal acidosis and specific changes in power spectrum analysis of fetal heart rate variability recorded during the last hour of labour. *BJOG* 112 (2005) 418-23
- 35 Signorini MG, Magenes G, Cerutti S, Arduini D. Linear and nonlinear parameters for the analysis of fetal heart rate signal from cardiotocographic recordings. *IEEE*. 50 (2003) 365-74
- 36 Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol*. 165 (1991) 515-23

- 37 Taylor MJO, Smith MJ, Thomas M, Green AR, Cheng F, Oseku-Afful S, Wee LY, Fisk NM, Gardiner HM. Non-invasive fetal electrocardiography in singleton and multiple pregnancies. BJOG 110 (2003) 668-78
- 38 TRUFFLE group. Protocol: Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) Version Juni 2003 unter www.trufflestudy.org/truffle/docutruffle/StudyProtocol.htm

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Thorsten Fischer, für seine pausenlose Ansprechbarkeit, die intensive Betreuung und die wertvolle Überarbeitung der Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Überlassung des Themas, die konstruktive und kritische Prüfung der Dissertation und vor allem dafür, dass ich Teil seiner Arbeitsgruppe werden durfte.

Herrn Dipl. Ing. (FH) Raphael Schneider kann ich nicht genug danken für seine grenzenlose Hilfsbereitschaft bei der technischen Durchführung, für seine Mitwirkung bei der Konzeption und für die endgültige Korrektur der Doktorarbeit.

Herrn Dr. med. Axel Bauer danke ich für die Entwicklung der PRSA und die Vorarbeit, die er zur Analyse des EKGs geleistet hat.

Abschließend möchte ich allen danken, die mich im Laufe des Studiums und der Promotion unterstützt haben, ganz besonders meinen Eltern.