

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung IV Neonatologie

**Mögliche Auswirkungen kardial wirksamer
Medikamente auf fetale Herzzeitintervalle –**

**Eine klinische Beobachtungsstudie mittels
fetaler Magnetokardiografie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Zimmermann, Anne

aus
Bremen

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Abele

Tag der Disputation: 21.09.2018

*Für meine Familie und meine Freunde,
welche mich immer begleiten und unterstützen.*

Und für meinen Freund, der mich so häufig motiviert hat, weiter zu machen.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft und ihre Besonderheiten.....	10
1.2 Auswahl der Medikamente für die Studie und ihre kardialen Nebenwirkungen auf den Feten	12
1.2.1 Magnesium als Nahrungsergänzung und zur pharmakologischen Therapie	12
1.2.2 Thyroxingaben zum Ausgleich einer Hypothyreose in der Schwangerschaft	14
1.2.3 Alpha-Methyldopa als Mittel der ersten Wahl bei arterieller Hypertension in der Schwangerschaft	16
1.2.4 Nifedipin als ein antihypertensiver und tokolytischer Calciumantagonist in der Schwangerschaft	18
1.3 Überwachungsmöglichkeiten fetaler Herzaktivität und möglicher Veränderungen.....	19
1.4 Ziele der Studie	23
2 MATERIAL UND METHODEN.....	24
2.1 Studienverlauf	24
2.2 Probandinnen	25
2.2.1 Probandenrekrutierung	25
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Probandinnen.....	25
2.2.3 Charakterisierung und Einteilung der Gesamtkohorte der medikamentös therapieren Schwangeren und der Kontrollen	26
2.3 Messverfahren der Studie.....	30
2.3.1 Erhebung mütterlicher Parameter und des neonatalen Outcomes	30
2.3.2 Lagebestimmung des Feten durch Ultraschalluntersuchung	30
2.3.3 Kardiotokografie – Beurteilung kindlicher Herztöne und maternaler Wehentätigkeit.....	30
2.3.4 Fetale Magnetokardiografie zur Messung der fetalen Herzaktivität	31
2.4 Auswertungsverfahren des aufgezeichneten Magnetokardiogramms zur Bestimmung der fetalen Herzaktivität	34

2.4.1	Data Editor – orthogonale Projektion anhand der Signalvektorbestimmung zur Auswertung der fetalen Herzaktivität	34
2.4.2	Independent Component Analysis zur automatisierten Datenanalyse.....	34
2.5	Parameter der fMKG-Auswertung	35
2.5.1	Herzzeitintervalle	35
2.5.2	Die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität als Maß für die Modulation und Anpassungsfähigkeit der Herzaktivität durch das vegetative Nervensystem.....	38
2.6	Statistische Auswertung.....	38
3	ERGEBNISSE	40
3.1	Subgruppe Magnesium.....	40
3.1.1	Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen	40
3.1.2	Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Magnesium vs. Kontrollen.....	42
3.1.3	Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Magnesium vs. Kontrollen.....	45
3.2	Subgruppe Thyroxin	46
3.2.1	Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen	46
3.2.2	Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Thyroxin vs. Kontrollen.....	47
3.2.3	Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Thyroxin vs. Kontrollen	49
3.3	Subgruppe Methyldopa	51
3.3.1	Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen	51
3.3.2	Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Methyldopa vs. Kontrollen.....	53
3.3.3	Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Methyldopa vs. Kontrollen.....	53
3.4	Subgruppe Nifedipin	54
3.4.1	Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen	54
3.4.2	Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Nifedipin vs. Kontrollen.....	57
3.4.3	Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Nifedipin vs. Kontrollen	59
3.5	Zusammenfassung der fetalen Messergebnisse von mit Magnesium, Thyroxin, Methyldopa oder Nifedipin therapierten Schwangeren	61

4	DISKUSSION	62
4.1	Vergleich der beiden Auswertungsmethoden zur Erhebung der fetalen Herzzeitintervalle	62
4.2	Intra- und Interauswertervariabilität.....	62
4.3	Magnesium	62
4.4	Thyroxin.....	64
4.5	Methyldopa	65
4.6	Nifedipin.....	66
4.7	Schlussfolgerung.....	67
5	ZUSAMMENFASSUNG	69
6	ANHANG	71
6.1	Formulare der Studie am fMEG-Zentrum.....	71
6.1.1	Einwilligungserklärung der Probandin	71
6.1.2	Studienprotokoll der Anamnese und Messungen am fMEG-Zentrum Tübingen	72
6.1.3	Erhebung des neonatalen Outcomes durch die Probandin	75
6.2	Parameter der Messverfahren	76
6.2.1	Parameter der Ultraschalluntersuchung.....	76
6.2.2	Parameter aus der Kardiotokografie	76
6.3	Detaillierte Beschreibung der Extraktion des fetalen Magnetokardiogramms mittels Data Editor	77
7	LITERATURVERZEICHNIS	81
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	88
9	TABELLENVERZEICHNIS	90
10	PUBLIKATIONEN	91
11	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	92
12	DANKSAGUNG	93

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	Signifikanzniveau
AH-Intervall	Begriff aus der intrakardialen Elektrokardiografie, entspricht der Leitungszeit im AV-Knoten
APGAR-Score	Punkteschema zur Beurteilung des klinischen Zustands eines Neugeborenen und gleichzeitig Akronym für (Atmung, Herzfrequenz, Grundtonus, Aussehen und Reflexe)
ASD	Abdomen-Sagittaldurchmesser
ATD	Abdomen-Transversaldurchmesser
AU	Abdomenumfang
BMI	Body Mass Index
BPD	Biparietaler Durchmesser
bpm	beats per minute
CTG	Kardiotokografie
CTI	cardiac time interval, entspricht dem deutschen Herzzeitintervall
DE	Data Editor (s. auch 2.4.1)
div	division, entspricht der Maßeinheit Kästchen/Einheiten
doi	digital object identifier, entspricht im deutschen einem digitalen Objektbezeichner unabhängig vom Speicherort des Objekts (URL)
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
fEKG	fetale Elektrokardiografie oder fetale Echokardiografie
fMEG	fetale Magnetencephalografie
fMKG	fetale Magnetokardiografie / fetales Magnetokardigramm
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser
GA	Gestationsalter
HELLP-Syndrom	schwerwiegende Erkrankung innerhalb einer Schwangerschaft, welche mit einem Akronym bezeichnet wird (H: Hämolyse, EL: Erhöhte Leberwerte, LP: engl. „Low Platelets count“ für niedrige Thrombozytenzahlen).
HR	Herzrate/ Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICA	Independent Component Analysis

IUGR	intrauterine growth restriction
KU	Kopfumfang
MEG	Magnetencephalografie
MKG	Magnetokardiografie
mMKG	maternale Magnetokardiografie/ maternales Magneto- kardiogramm, entspricht der mütterlichen Herzaktivität
n	Probandenanzahl
p	p-Wert eines Testverfahrens und Anhalt für die Signifikanz
pH	Maß für einen sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
RSDNN	root mean square differences of successive RR-intervall
SD	Standardabweichung
SDNN	standard deviation of normal to normal
SGA	small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
SWL	Stoffwechsellage
Z. b.	Zustand bei
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft und ihre Besonderheiten

In vielen Schwangerschaften ist eine medikamentöse Therapie aufgrund von Vorerkrankungen der Mutter oder durch Komplikationen in der Schwangerschaft indiziert. So nehmen 80 % der Schwangeren während der Schwangerschaft mindestens ein Medikament ein (1).

In der Schwangerschaft verändern sich der mütterliche Organismus und damit die Grundlage einer Pharmakotherapie. Dies umfasst die Zunahme des Körpergewichts der Mutter (2), die Risikoerhöhung für Wassereinlagerung (3), die Veränderung der Blutzusammensetzung mit Zunahme der korpuskulären Anteile (4) und die Hochregulation unterschiedlicher Enzyme. Hierunter fällt beispielsweise das Zytochrom P450 aus der CYP3A4-Familie, welches für die Induktion oder Inhibition unterschiedlicher Medikamente verantwortlich ist. Die veränderte Stoffwechsellage führt zu einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik einzelner Wirkstoffe. Damit wird erforderlich, dass Schwangere eine andere, adaptierte medikamentöse Therapie erhalten als nicht schwangere Frauen (5).

Das Hauptproblem einer medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft ist die mögliche Gefährdung des Feten. Betrachtet man die Rate der bei Geburt erkennbaren, strukturellen Fehlbildungen, so ist diese bei einer medikamentösen Monotherapie um den Faktor zwei bis drei erhöht (6). Dies gilt für in der Schwangerschaft zugelassene Medikamente. Fachbücher oder Internetpräsenzen wie Embryo-Tox¹ stellen sowohl medizinischem Fachpersonal als auch den Patientinnen selbst Informationsmaterial bereit. Viele auf dem Markt verfügbare Medikamente sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen, da die Studienlage nicht ausreichend ist. Häufig basieren die Empfehlungen auf einer geringen

¹ <http://www.embryotox.org>, eine Website des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Evidenzklasse. Aus diesem Grund werden die meisten in der Schwangerschaft benötigten Medikamente im „off-label use“ angewandt (6).

Zudem spielt der genaue Anwendungszeitpunkt der Medikamentengabe eine große Rolle. Es gibt sensible Phasen, in denen eine medikamentöse Behandlung eine Schädigung des Feten verursachen kann. Bei Anwendung des gleichen Pharmakons außerhalb dieser sensiblen Phase nimmt man an, dass es weniger toxische Auswirkungen auf den Feten gibt (7) (s. Abb. 1-1).

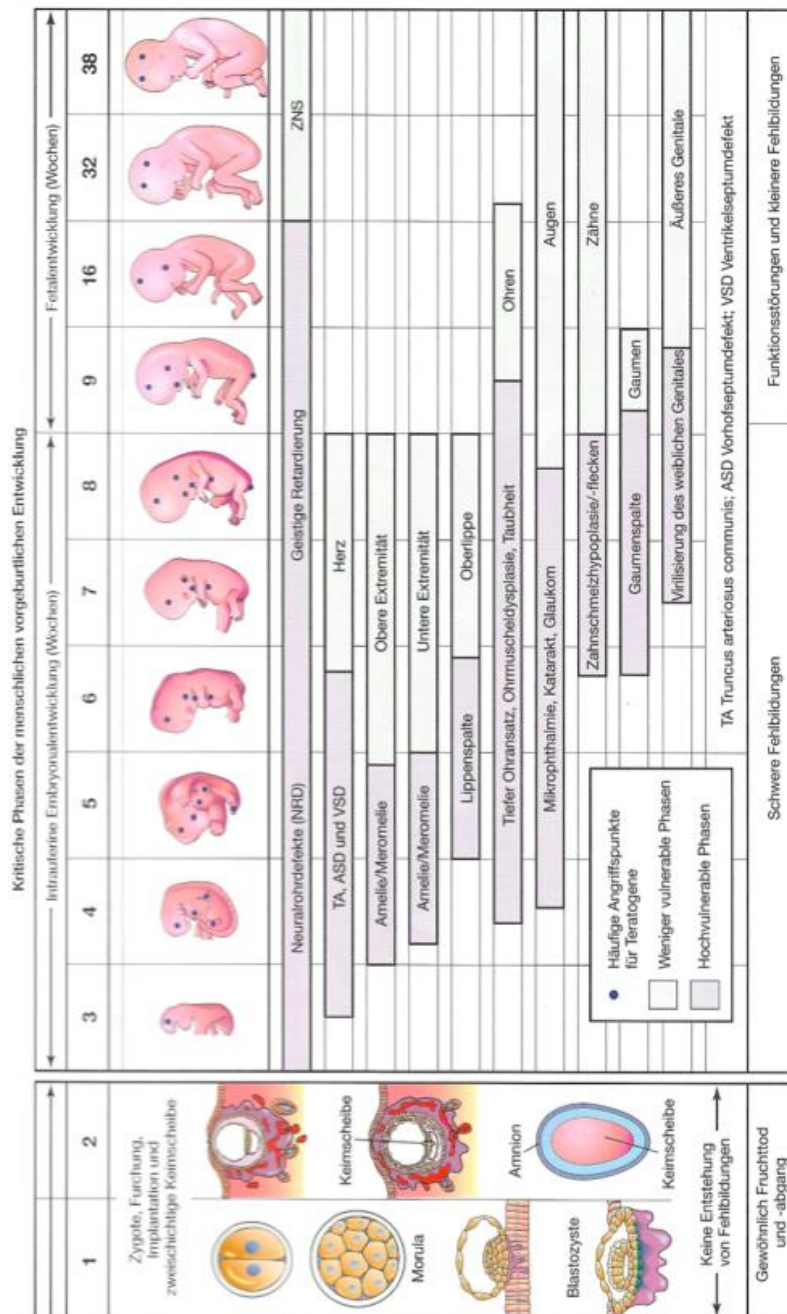


Abb. 1-1 Kritische, sensible Phasen der menschlichen vorgeburtlichen Entwicklung nach Moore and Persaud (2007)
Die Abbildung wurde veröffentlicht im Buch Moore and Persaud (2007).

Hinzu kommt, dass die werdende Mutter in der Schwangerschaft viele Verhaltensweisen optimieren möchte. Das Augenmerk der Mutter liegt dabei unter anderem auf einer richtigen und ausgewogenen Ernährung, unterstützt durch eine Nahrungsergänzung. So werden häufig Nahrungsergänzungsmittel wie Eisen, Folsäure, Magnesium und verschiedene Vitamine eingenommen. Diese sollen, neben den mit der Nahrung aufgenommenen Nährstoffen, helfen, eine optimale Versorgung der Mutter und ihres heranwachsenden Kindes zu gewährleisten. Im Gegensatz zu den freiwillig eingenommenen (Zusatz-)Präparaten steht die Einnahme von notwendigen Medikamenten. Hier sind Therapeuten häufig mit einer niedrigen Therapietreue der Schwangeren – aus Angst vor einer Schädigung des Kindes – konfrontiert (8). Diese Angst kann, wie bereits oben beschrieben, durch eine unbefriedigende Studienlage häufig nicht ausreichend reduziert werden. Welche Aus- und Wechselwirkungen die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und eine notwendige Pharmakotherapie auf den Feten haben, ist bisher nicht hinreichend bekannt. In dieser Arbeit sollen einige bei Schwangeren eingesetzte Medikamente bzgl. ihrer kardialen Nebenwirkungen auf den Feten untersucht werden.

1.2 Auswahl der Medikamente für die Studie und ihre kardialen Nebenwirkungen auf den Feten

1.2.1 Magnesium als Nahrungsergänzung und zur pharmakologischen Therapie

Der Magnesiumgehalt einer durchschnittlichen Kost liegt zwischen 10 bis 20 mmol/d (9). Magnesium wird hauptsächlich im distalen Dünndarm resorbiert und führt zu einer Serumkonzentration von 0,75 bis 1,1 mmol/l. Diese stellt den laborchemischen Referenzbereich dar (10). Ein ausgeglichener Magnesiumhaushalt ist wichtig, da sowohl Hypo- als auch Hypermagnesiämie, letztere im Sinne einer Intoxikation, schädlich für Mutter und Kind sein können.

Ein Mangel kann physiologisch innerhalb einer Schwangerschaft durch schwankende Plasmamagnesiumkonzentrationen vorliegen. Die Konzentration fällt besonders im dritten Trimenon ab (11) und wird auch relative Hypomagnesiämie genannt. Der Mangel ist nicht mit Schwangerschaftskomplikationen verbunden (12; 13) und sollte daher nicht therapiert werden (14; 15).

Sobald Mangelerscheinungen wie beispielsweise Wadenkrämpfe auftreten, sollte jedoch eine orale Therapie mit Magnesium erfolgen. Durlach et al. (2003) schreiben in einer Übersicht zudem, dass diese Art von Nahrungsergänzung keine toxischen Konsequenzen mit sich bringt, solange das Defizit ohne Überdosierung ausgeglichen wird (16). Die beschriebene Therapie reduziert die Inzidenz vorzeitiger Wehen, spontaner Aborte, verlängert die Schwangerschaft und induziert ein besseres neonatales Outcome (16). Laut Durlach (2004) kann der Ausgleich eines Magnesiummangels das Risiko für einen plötzlichen Kindstod, welcher unter anderem durch einen chronischen maternalen Magnesiummangel bedingt sein könnte, reduzieren (17; 18).

Diese Form der Magnesiumsubstitution ist strikt von einer potenziell gefährlichen Hochdosistherapie zu unterscheiden (19).

Magnesium ist durch ein aktives Transportsystem plazentagängig und gelangt damit auch in den fetalen Kreislauf. Im Feten ist die Plasma-Magnesiumkonzentration höher als im mütterlichen Kreislauf (10). Zudem ist die fetale unreife Niere nicht in der Lage, Magnesium mit der gleichen Effektivität wie die adulte Niere zu eliminieren (16). Durch eine mütterliche Überdosierung mit Magnesium kann auch eine fetale Hypermagnesiämie hervorgerufen werden. Diese kann bei Persistenz im Neonaten zu Hyporeflexie, Saugschwäche und selten auch zu einer Atemdepression führen. Des Weiteren kann ein Magnesiumüberschuss den intrakardialen und peripheren Kreislauf sowie die APGAR-Werte beeinflussen (16).

Die kardialen Auswirkungen auf den Feten sind bisher unzureichend beschrieben. Atkinson et al. (1994) befassten sich in einer CTG-Beobachtungsstudie mit der Veränderung der fetalen Herzfrequenz nach parenteraler Gabe von 6 g Magnesiumsulfat. Sie beschrieben einen akuten signifikanten Abfall der sogenannten fetalen „short-term variability“ kurze Zeit nach Gabe (20). Duffy et al. (2012) bestätigten eine minimale bis fehlende fetale Herzfrequenzvariabilität innerhalb des Referenzbereiches. Zusätzlich wurde hier eine signifikant geringere, basale Herzfrequenz der therapierten Feten im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben (21). Auswirkungen auf die fetalen Herzzeitintervalle sind bisher unbekannt.

Über die fetalen Auswirkungen einer Magnesiumtherapie wurden insgesamt wenige Studien veröffentlicht. Daher werden im Folgenden Studien mit adulten Personen unter Magnesiumtherapie herangezogen um weitere fetale Effekte besser einschätzen zu können.

Zu hohe Magnesiumspiegel können eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hervorrufen (16; 22). Besonders hervorzuheben sind hierbei eine verminderte neuromuskuläre Übertragung, Vasodilatation, Abnahme der Reflexe, Hypotonie und Bradykardie bis zum AV-Block bei einer nicht schwangeren, adulten Person. Im EKG zeigen sich hierbei eine Verlängerung des PR- sowie ST-Intervalls und des QRS-Komplexes (23). Die gleichen Veränderungen können auch bei Kindern mit Hypermagnesiämie beobachtet werden (24; 25).

1.2.2 Thyroxingaben zum Ausgleich einer Hypothyreose in der Schwangerschaft

Bereits ab der 10. SSW kann der Embryo aus plazentagängigem Jod Schilddrüsenhormon selbst bilden. Die Schilddrüse gehört damit zu einem der ersten endokrinen Organe, die sich im Embryo entwickeln. Sie funktioniert bereits pränatal im Sinne ihrer adulten Aufgaben und wird durch die embryonale Hypophyse gesteuert (26). Hierfür sind eine ausreichende, aber zugleich ausgeglichene Jodzufuhr und ein ausgeglichener Hormonhaushalt der Mutter wichtig. Obwohl der Fötus bereits selbst Hormone produziert, können sowohl maternaler Hypo- als auch ein Hyperthyreoidismus erhebliche Folgen für Mutter und Kind mit sich bringen.

Die maternale Schilddrüsenunterfunktion ist ein häufiges Problem innerhalb der Schwangerschaft, wobei ein Jodmangel die häufigste Ursache hierfür ist (27; 28). Unbehandelt kann eine maternale Hypothyreose zu Komplikationen wie einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie führen und erhöht das kardiovaskuläre Risiko. So sinkt die Elastizität der großen Gefäße, was zu einer Erhöhung der Nachlast und der kardialen Dysfunktion führen kann (29). Im Elektrokardiogramm treten neben einer Niedervoltage (30) auch Veränderungen wie Bradykardie, ein Rechtsschenkelblock, flache oder inverse T-Wellen und eine Verlängerung des QRS-Komplexes und der QT-Zeit auf (31). Zudem wurde eine Verringerung der maternalen Herzfrequenzvariabilität beschrieben (32). Direkte Auswirkungen auf das fetale Herz sind bisher nicht bekannt.

Eine Hypothyreose sollte, neben einer ausreichenden Jodzufuhr, mit Levothyroxin (Thyronajod® / L-Thyroxin®) als Ersatz des Schilddrüsenhormons behandelt werden. Dies sollte am besten bereits vor Beginn der Schwangerschaft geschehen und die Dosierung während der Schwangerschaft angepasst werden (33). Generell benötigt eine werdende Mutter höhere Dosen an Levothyroxin als eine nicht schwangere Frau. Dies liegt an einer erhöhten Konzentration an Thyroxin-bindendem Globulin (TBG), welches aus der physiologisch gesteigerten Östrogenproduktion hervorgeht, und an einem gesteigerten Verteilungsvolumen während der Schwangerschaft. Der Körper kann nicht zwischen exogen zugeführtem Levothyroxin und endogen gebildetem Thyroxin unterscheiden (27). Somit wird Levothyroxin wie körpereigenes Schilddrüsenhormon verwendet und metabolisiert (34).

Neben dem Ausgleich der Schilddrüsenfunktion wurden weitere Auswirkungen einer Levothyroxintherapie von Kweon et al. (2007) beschrieben, z.B. eine signifikante Verkürzung der QT- und QTc-Zeit in der Elektrokardiografie bei Erwachsenen nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 22 Monaten mit L-Thyroxin (31). Zudem beschrieben Celik et al. (2011) eine Normalisierung der Herzfrequenzvariabilität nach 6 Monaten Therapie (32). Nebenwirkungen einer maternalen Levothyroxin-Therapie können im Sinne einer Intoxikation auftreten und gleichen den Symptomen einer Schilddrüsenüberfunktion (34).

Eine Hyperthyreose kann nicht nur als medikamenteninduzierte Nebenwirkung auftreten. Der häufigste Grund für die insgesamt selten auftretende Hyperthyreose ist ein Morbus Basedow, der durch Messung der maternalen TSH-Rezeptor-Antikörper diagnostiziert werden kann. Da maternales Schilddrüsenhormon in klinisch relevanten Mengen die Plazenta passieren kann (27), sind beide Formen der Hyperthyreose behandlungsbedürftig. Die iatrogen verursachte Hyperthyreose ist durch Reduktion der Medikamente, ein Morbus Basedow durch Thyreostatika zu behandeln (35).

Unbehandelter Hyperthyreoidismus kann milde bis erhebliche fetale Komplikationen hervorrufen. Hierunter fallen geringes Geburtsgewicht, Hypertension, Herzinsuffizienz, thyreotoxische Krisen mit Wehen, erhöhte Abortraten, Frühgeburten oder auch neonatales Versterben (35). Kardiologisch treten vor allem maternale und fetale Tachykardien auf (36).

1.2.3 Alpha-Methyldopa als Mittel der ersten Wahl bei arterieller Hypertension in der Schwangerschaft

Nach wie vor ist der Verlauf einer Schwangerschaft für Mutter und Kind maßgeblich durch hochdruckbedingte Folgeerkrankungen beeinflusst (10; 37). Sieben bis acht Prozent aller Schwangerschaften werden durch das Auftreten einer Hypertension erschwert (5). Generell spricht man von einer Hypertonie ab Blutdruckwerten von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch bei wiederholten Messungen (38).

Um Folgeerkrankungen wie das HELLP-Syndrom oder vorzeitige Wehen zu vermeiden, sollte der Blutdruck gesenkt und optimal eingestellt werden. Bei Schwangerschaften mit essenzieller Hypertonie ohne weitere Auffälligkeiten („non-severe hypertension“) ist die Prognose für Mutter und Kind gut. Es ist eine nicht-medikamentöse Therapie zu erwägen (38), da der Vorteil einer pharmakologischen Therapie nicht belegt ist (39).

Eine medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft wird bei allen schweren Hypertonieformen („severe hypertension“) empfohlen. Diese ist durch vermehrte Risikofaktoren oder Blutdruckwerte $> 160/100$ mmHg charakterisiert (40). Cockburn et al. (1982) empfahlen Alpha-Methyldopa (Presinol®) als Mittel der Wahl für eine Langzeittherapie (37; 41; 42).

Methyldopa verringert über zwei Wirkmechanismen den Blutdruck. In der Vergangenheit wurde vor allem seinem peripheren, heute jedoch seinem zentralen Wirkmechanismus eine blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben (40). Alpha-Methyldopa gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem (ZNS) und wird dort zu Alpha-Methyldopamin decarboxyliert. Im ZNS werden auch Dopamin und Serotonin aus 5-Hydroxytryptophan durch Decarboxylierung gebildet. Dies wird durch das Vorkommen von Alpha-Methyldopa gestört. Alpha-Methyldopamin wird im Weiteren durch die Dopamin-Alpha-Hydroxylase zum aktiven Metabolit Alpha-Methylnoradrenalin hydroxyliert. Alpha-Methylnoradrenalin weist eine hohe Affinität zu zentral hemmenden Alpha-2-Rezeptoren auf. Eine Stimulation der Alpha-2-Rezeptoren sorgt für die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und damit zu einer Blutdrucksenkung. Somit führt Alpha-Methyldopa als spezifischer Alpha-2-Agonist zu einer Blut-

drucksenkung und gleichzeitig zu einer zentral verminderten Konzentration von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. (43)

Aus den Wirkmechanismen lassen sich auch die potenziellen Nebenwirkungen ableiten. So treten neben Abgeschlagenheit und Müdigkeit auch Lethargie und Depressionen auf. Dies könnte als Zeichen eines zentralen Monaminmangels gesehen werden. Hinzu kommen weitere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Flush-Symptomatik, Palpitationen und Diarrhoe (44).

Für die Mutter scheint die Blutdrucksenkung gesundheitsförderlich und prognoseverbessernd zu sein (41). Jedoch kann eine Senkung des Blutdrucks die uteroplazentare Durchblutung und damit das fetale Wachstum beeinträchtigen (45). Zudem konnte bisher eine Verbesserung der kindlichen Prognose nicht einheitlich nachgewiesen werden (42). Auch wenn die Rate an Malformationen unter einer Methyldopa-Therapie signifikant ansteigt (46), wurden kausal beweisbare, zusammenhängende Konsequenzen für den Feten in utero bisher nicht beschrieben. Eine aktuelle Beobachtungsstudie von Hoeltzenbein et al. (2017) zeigte zudem keine signifikante Zunahme der kindlichen Fehlbildungen bei einer Therapie im ersten Trimenon (47). Zwar gibt es *in vitro* Studien über mögliche Auswirkungen von Alpha-2-Rezeptor-Agonisten auf Trophoblasten, welche ebenfalls Alpha-2-Rezeptoren präsentieren, jedoch sind diese nicht *in vivo* bestätigt (48). Allein ein neonataler Tremor wurde nach einer maternalen Methyldopa-Therapie vereinzelt beschrieben (43).

Als Auswirkungen auf das Reizleitungssystem des Herzens wurden von Gould et al. (1979) in einer Studie mittels intrakardialer Elektrokardiografie bei Erwachsenen signifikante Veränderungen vor und nach einer intravenösen Methyldopa-Gabe beschrieben (49). Es fand sich eine merkliche Reduktion der Herzfrequenz („sinus rate“) neben einer Verlängerung der AV-Knotenverzögerung („atrioventricular nodal functional refractory period“), der Refraktionszeit („mean effective refractory period“) und der Leitungszeit im AV-Knoten. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass Methyldopa die Leitung durch den AV-Knoten verzögern und die fetale Herzfrequenz verlangsamen könnte.

1.2.4 Nifedipin als ein antihypertensiver und tokolytischer Calciumantagonist in der Schwangerschaft

Nifedipin (Adalat®), ein Dihydropyridin-Calciumkanal-Antagonist, wird heutzutage ebenfalls bei arterieller Hypertonie in der Schwangerschaft eingesetzt. Zwar ist es, wie unter 1.2.3 beschrieben, nicht Therapeutikum erster Wahl, jedoch wird es in vielen Leitlinien als Alternative sowohl für die Erst- als auch für die Zweitlinientherapie empfohlen (50). Zudem wird schnell resorbierbares Nifedipin oral bei akuten Notfällen wie der hypertensiven Krise verwendet (38). Hierbei wirkt Nifedipin als Vasodilatator, indem es den Einstrom von Calcium in die Zelle durch die Blockade der langsamen Calciumkanäle vermindert und damit vor allem die glatte Gefäßmuskulatur relaxiert (40).

Eine weitere Indikation zum Einsatz von Nifedipin ist die Hemmung vorzeitiger Wehen (51) durch Inhibition uteriner Kontraktionen. Nifedipin wird für diese Indikation als ein Medikament mit niedrigen maternalen Nebenwirkungen und einer geringen Teratogenität gegen Ende der Schwangerschaft bewertet (52).

Trotz des häufigen Einsatzes ist jede Gabe von Nifedipin in der Schwangerschaft ein Off-Label Use (53). Der Einsatz im ersten Trimenon ist seit dem Nachweis einer Teratogenität in Tierexperimenten kontraindiziert (53).

Calciumkanalblocker werden über die CYP3A4-Familie abgebaut (5). Diese werden in der Schwangerschaft hochreguliert, daher muss die Dosierung an den gesteigerten Metabolismus angepasst werden. Hohen Konzentrationen gelangen über die Plazenta auch in den fetalen Kreislauf (54).

In allen Indikationsgebieten treten bei den Müttern vaskuläre und auch kardiale Effekte auf. Neben Hypotension, Kopfschmerzen, einer Flush-Symptomatik, erhöhten Leberenzymen sowie Übelkeit und Schwindel sind Palpitationen und Reflextachykardien beschrieben (55). Im Gegensatz zu anderen Tokolytika verursacht Nifedipin jedoch keine fetalen Tachykardien (52).

Neuere Studien von Jia et al. (2013) zeigen, dass Nifedipin neben der Wirkung auf Calciumkanäle einen möglichen kardioprotektiven Effekt auf ausgewachsene Herzen hat. Nifedipin vermindert *in vitro* die kardiale Fibrose welche durch Angiotensin II induziert wird. Dies führt zu einer Hemmung der Proliferation und einer Differenzierung kardialer Fibroblasten (56). Welche Auswirkungen diese neuen Erkenntnisse auf das fetale Herz haben ist bisher nicht beschrieben. Be-

kannt ist, dass sich die Zellzusammensetzung im adulten Herz stark von der neonatalen Zellpopulation unterscheidet. So ist bei Maus oder Ratte die Anzahl kardialer Fibroblasten im neonatalen Herz deutlich höher als im adulten Herz (57). Die genaue kardiale Zellpopulation des menschlichen Feten wurde bisher nicht analysiert (58). Ebenso wenig wurde bisher analysiert, ob die Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten in der Schwangerschaft über Angiotensin II erfolgt.

Dagegen wurde durch Li et al. (1992) beschrieben, dass es durch eine erhöhte Angiotensin II Konzentration (bedingt durch eine Medikamenteneinnahme von Desmethyl-Imipramin) zu einer Verlängerung des QRS-Komplexes in Ratten kam (59).

Ob Nifedipin, welches nach Jia et al. (2013) die Angiotensin II vermittelte kardiale Fibrose reduziert, auch auf die Angiotensin II vermittelte Verlängerung des QRS-Komplexes Auswirkungen hat, ist unbekannt (56).

1.3 Überwachungsmöglichkeiten fetaler Herzaktivität und möglicher Veränderungen

Eine Überwachung der fetalen Herzaktivität kann während der Schwangerschaft für den Feten überlebenswichtig sein. Im Folgenden werden vier Möglichkeiten dargestellt, die zum Teil bereits Standardmethoden der Überwachung, zum Teil neue Wege der Medizin in diesem Gebiet der Geburtshilfe darstellen.

Die fetale Echokardiografie ist ein klinisch etabliertes, nicht-invasives Verfahren in der Geburtshilfe. Erste Untersuchungen werden bereits ab der 16. SSW, der Großteil jedoch zwischen der 18. und 22. SSW durchgeführt (60). Generell ist die fetale Echokardiografie in der Pränataldiagnostik kein Routineverfahren. Die Methode nutzt hochauflösende Ultraschallgeräte, um das fetale Herz durch das mütterliche Abdomen in Echtzeit zu untersuchen. Es lassen sich Größe, Morphologie, Bewegungen und Funktion darstellen und beurteilen. Somit können morphologische Veränderungen erkannt und Therapien überwacht werden (61). Der Standardblick in das fetale Herz ist, wie auch in der transthorakalen Echokardiografie des Erwachsenen, der Vier-Kammer-Blick. Dieser kann durch andere Schnittbilder von einem erfahrenen Untersucher ergänzt werden (62). Die

Beurteilung der kardialen Elektrophysiologie ist über indirekte Zeichen möglich, so können beispielsweise Herzzeitintervalle über mechanische Veränderungen ermittelt werden (63). Jedoch konnten Pasquini et al. (2007) und Kato et al. (2012) zeigen, dass durch eine indirekte Bestimmung die eigentlichen Intervalle zur Beurteilung der Herzaktivität überschätzt werden (63; 64). Die Qualität und die Rate an pathologischen Untersuchungsergebnissen hängen stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ab. Somit liegen der Methode hohe Untersuchervariabilität (65) und Subjektivität (66) zugrunde.

Die Kardiotokografie (CTG) ist ebenfalls ein klinisch etabliertes, nicht-invasives Standardverfahren. Sie wird vor allem im späteren Schwangerschaftsverlauf als Screening und während der Geburt als Echtzeitüberwachung von Mutter und Kind angewandt. Die Registrierung der fetalen Herzfrequenz kann bereits ab der 9. SSW erfolgen und findet routinemäßig ab der 24. SSW statt (67). Bei der Kardiotokografie wird neben der mütterlichen Wehentätigkeit (durch einen mechanoelektrischen Wehentaster), auch die fetale Herzfrequenz (mittels Doppler-Sonografie) registriert. Die Herzfrequenz lässt sich sowohl durch die basale fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität, als auch durch Akzelerationen und Dezelerationen beurteilen. Indirekt können somit Rückschlüsse über die Verlängerung oder Verkürzung der fetalen Herzzeitintervalle gezogen und über die Beobachtung der fetalen Herzfrequenz Brady- oder Tachykardie erkannt werden. Eine direkte Darstellung der fetalen kardialen Elektrophysiologie im Sinne einzelner Herzzeitintervalle (vgl. 2.5.1) ist mit dieser Methode nicht möglich. Zudem ist auch diese Methode stark von der Erfahrung des Benutzers abhängig. Für eine effektive Anwendung der Methode müssen korrekt abgeleitete Ergebnisse klinisch interpretiert werden (68).

Die fetale Elektrokardiografie (fEKG) stellt physikalisch gesehen das Pendant zur adulten, thorakal abgeleiteten Elektrokardiografie dar und konnte sich bisher klinisch nicht durchsetzen. Zum einen kann die fetale kardiale Elektrophysiologie während der Geburt bei eröffneter Fruchtblase über das Anbringen einer Skalp-Elektrode auf dem Kopf des Kindes (invasiv) erfolgen. Damit ist diese Methode ungeeignet zur Pränataldiagnostik. Zum anderen kann sie nicht-invasiv und indirekt mittels auf dem mütterlichen Abdomen klebenden Pads erfolgen. Mit einem fEKG-Gerät, wie beispielsweise dem Monica-AN24TM-Überwachungssystem (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, United Kingdom),

werden sowohl die Signale des mütterlichen und kindlichen Herzens (Elektrokardiogramm) als auch die Uterus- und Muskelaktivität (Elektrohysterogramm) abgeleitet. Die Ergebnisse werden direkt ablesbar auf einem Monitor dargestellt und können somit „online“ eingesehen und ausgewertet werden. Zudem wird durch moderne Wege der Datenübertragung eine größere Bewegungsfreiheit der Mutter ermöglicht (69). Reinhard et al. (2012) verglichen diese Methode mit dem Standardverfahren der Kardiotokografie. Dabei stellte sich heraus, dass die fetalen Signale im ersten Abschnitt einer Schwangerschaft mittels fetaler Elektrokardiografie, im zweiten Abschnitt der Schwangerschaft mittels Kardiotokografie qualitativ hochwertiger sind (70). Grund hierfür könnte die Käseschmiere sein, welche sich im Verlauf der Schwangerschaft entwickelt und möglicherweise isolierend wirkt (71-73). Dies stellt eine weitreichende Limitation in der Anwendung dar.

Die fetale Magnetokardiografie (fMKG) ist ein nicht-invasives Verfahren, welches noch keinen Einzug in die Klinik gefunden hat, jedoch weltweit Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten ist. Es zeichnet passiv die natürlichen Biomagnetfelder, korrespondierend zu elektrischen Strömen in biologischen Geweben wie Muskeln oder Neuronen, auf (vgl. Abb. 1-2). Ein fMKG-Gerät besteht unter anderem aus einer Messschale, in der sich Messsensoren befinden. Diese umschließt bei der Messung das mütterliche Abdomen. Die in flüssigem Helium gekühlten Messsensoren sind unter diesen Temperaturen supraleitend und können damit schwache Magnetfelder aufzeichnen. Dies ist nötig, da die Magnetfelder, die Mutter und Kind aussenden, im Bereich von 10^{-12} Tesla liegen. Damit sind sie schwächer als die Magnetfelder der Umgebung (z. B. terrestrische Strahlung). Um Störsignale zu reduzieren, findet die Messung zusätzlich metallfrei in einem magnetisch abgeschirmten Raum statt (71).

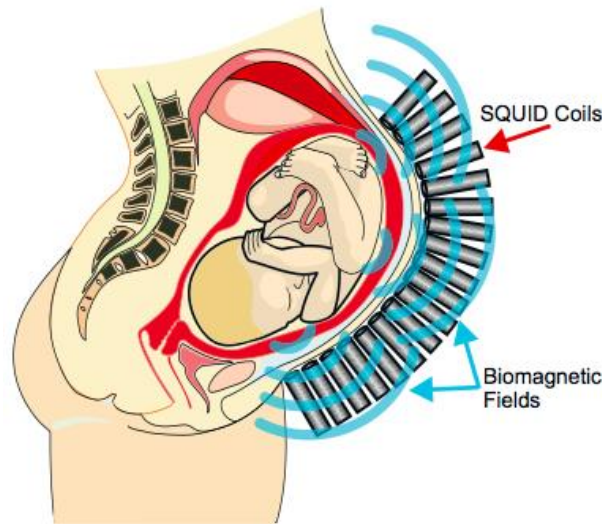


Abb. 1-2 Schematische Darstellung der transabdominalen Ausbreitung der biomagnetischen Felder und Positionierung der SQUIDS

Durch die in flüssigem Helium gelagerten Superconducting Quantum Interference Device (SQUID)-Sensoren werden elektrisch induzierte Magnetfelder gemessen, welche die meisten biologischen Gewebe problemlos durchdringen. (Abbildung in Anlehnung an Originalabbildung, mit freundlicher Genehmigung des SARA-Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology der University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, USA.)

Nach der Messung werden die Daten durch verschiedene Auswertungsverfahren analysiert und die Ergebnisse können in einem „offline“-Modus klinisch begutachtet werden. Hierunter fallen sowohl die Herzfrequenzen als auch die Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle (vgl. 2.5). Vorteil dieser Messmethode ist, dass sich Magnetwellen unabhängig von elektrisch isolierenden Geweben wie der Käseschmiere ausbreiten (74). So sind Messungen im Spätverlauf der Schwangerschaft, d.h. ab der 24. SSW, unter Umständen sogar ab der 18. SSW, meist problemlos zu erheben (75). Des Weiteren entstehen zu keinem Zeitpunkt der Messung mögliche Gefahren durch Emissionen oder Einwirkung von iatrogen erzeugter Strahlung für Mutter und Kind (71). Die Mutter befindet sich in einer nach vorne geneigten Körperhaltung. Dadurch wird das Auftreten eines Vena-Cava-Kompressionssyndroms verhindert (76). Zhao et al. (2007) zeigten, dass der simultane Gebrauch von Sonografie und fetaler Magnetokardiografie die Messergebnisse qualitativ steigert (78). Weitere Studien zeigen, dass die magnetokardiografischen Ergebnisse im Vergleich zu den indirekt bestimmten Ergebnissen aus der Echokardiografie genauer sind (63; 64). Nachteilig sind die hohen Kosten u. a. durch die Verwendung von flüssigem Helium.

1.4 Ziele der Studie

Ziel der hier vorgelegten Beobachtungsstudie ist die Darstellung der fetalen Herzaktivität mit Hilfe der fetalen Magnetokardiografie. Die Messdaten werden durch zwei unterschiedliche Analyseverfahren ausgewertet. Konkretisiert wurde dies anhand der Darstellung möglicher Auswirkungen einer medikamentösen Therapie der Mutter mit Magnesium, Thyroxin, Methyldopa oder Nifedipin auf die fetale Herzaktivität (fetalen Herzzeitintervalle, der fetalen Herzfrequenz und ihrer Variabilität). Für jedes Medikament wurden Hypothesen über mögliche Auswirkungen entwickelt, welche als Arbeitshypothesen dieser Studie zugrunde liegen.

Bei den mit Magnesium therapierten Probandinnen sollte eine Veränderung der fetalen Herzfrequenz, genauer eine Verringerung ihrer Variabilität, geprüft werden. Zudem war zu überprüfen, ob die beschriebenen EKG-Veränderungen bei Erwachsenen, wie die Verlängerung des PR- und ST-Intervalls und des QRS-Komplexes, auch beim Feten ersichtlich werden.

Bei der Auswertung der mit Thyroxin behandelten Frauen stellte sich die Frage, ob unter Therapie Folgen wie Verkürzung der QT- und QTc-Zeit in der Elektrokardiografie bei Erwachsenen ebenfalls beim Feten gezeigt werden können.

Bei Schwangeren mit einer Methyldopa-Therapie könnte eine verzögerte Leitung durch den AV-Knoten und eine Verlangsamung der fetalen Herzfrequenz erwartet werden. Diese würde sich zum einen durch eine Verkürzung des PR-Intervalls in den fetalen Herzzeitintervallen, zum anderen durch eine Verringerung der fetalen Herzfrequenz zeigen.

Bei mit Nifedipin behandelten Schwangeren sollte besonderes Augenmerk auf dem QRS-Komplex des Feten liegen. Es sollte überprüft werden, ob eine Veränderung des QRS-Komplexes beobachtet werden kann.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienverlauf

Die Beobachtungsstudie wurde am fMEG-Zentrum Tübingen konzipiert und durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen überprüft und genehmigt (Projektnummer 441/2010B01). Anschließend begann die Rekrutierung der Probandinnen (s 2.2.). Diese wurden mit den unter 2.3. beschriebenen Messverfahren untersucht. Für die Auswahl der Analyseverfahren für die fetale Magnetokardiografie (fMKG) wurde eine Pilotstudie an mit Magnesium therapierten Probandinnen durchgeführt. Diese zeigte unter anderem, dass das zunächst bevorzugte Analyseverfahren der orthogonalen Projektion „*Data Editor*“ (kurz DE; s. 2.4.1.) nicht bei allen durchgeführten Messungen verwertbare Analyseergebnisse erzielen konnte. Gründe hierfür waren unter anderem zu schwache fMKG-Signale oder zu hohe Störgeräuschfrequenzen. Um die Ausbeute für die gesamte Beobachtungsstudie zu erhöhen wurden alle Messungen zusätzlich mit der 2013 neu etablierten Methode der „*Independent Component Analysis*“ (kurz ICA; s. auch 2.4.2) ausgewertet (vergleiche hierzu auch quantifizierte Darstellung in 4.1). Im Ergebnisteil wurde der Fokus auf die Auswertung mittels ICA gelegt.

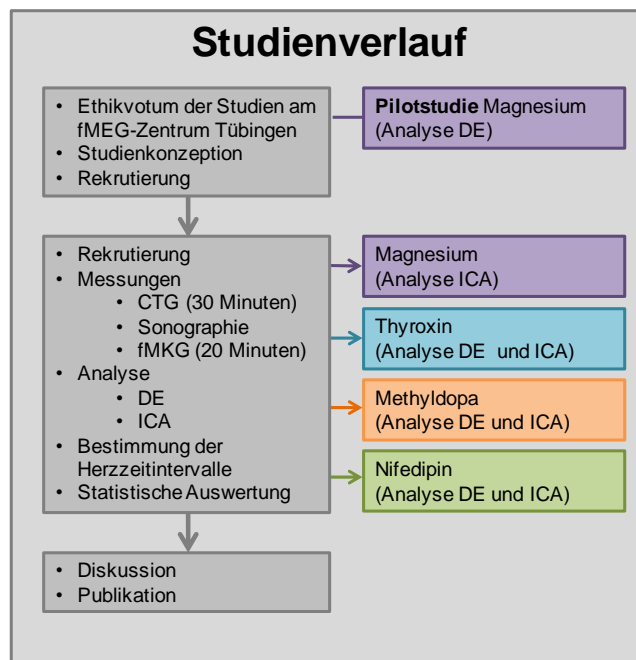


Abb. 2-1 Schematische Darstellung des Studienverlaufs

Die Abbildung zeigt neben dem zeitlichen Verlauf (links) auch die Ergebnisse, die bereits unterteilt in die einzelnen medikamentösen Subgruppen (rechts) sind. (CTG = Kardiotokografie, fMKG = fetale Magnetkardiografie, DE = Data Editor, ICA = Independent Component Analysis)

2.2 Probandinnen

2.2.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte zum größten Teil im Rahmen der Pränataldiagnostik über die Schwangerenambulanz der Universitätsfrauenklinik Tübingen. Auch konnten sich Frauen selbst über den Internetauftritt des fMEG-Zentrums Tübingen und der Universitätsfrauenklinik Tübingen melden. Zudem wurden Studentinnen und Mitarbeiterinnen der Universität Tübingen über den Universitätsverteiler angeschrieben. Die Rekrutierung wurde im Jahr 2014 abgeschlossen. Jede Studienteilnahme erfolgte freiwillig. Eine schriftliche Einverständniserklärung (Muster, siehe 6.1.1) lag von jeder Probandin vor. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die gewonnenen Datensätze zur weiteren Verarbeitung pseudonymisiert gespeichert.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Probandinnen

Vor der Studienteilnahme wurden bei jeder Schwangeren das Vorliegen einer unkomplizierten Einlingsschwangerschaft und eine normale Entwicklung des Feten sowohl durch den niedergelassenen Gynäkologen als auch durch die Studienärztin während der Studie gesichert.

Das Gestationsalter wurde rechnerisch auf Basis der letzten Menstruation der Mutter und sonografisch im 1. Trimenon validiert. Zur Unifikation wurde das Gestationsalter auf vollendete Schwangerschaftswochen post menstruationem gerundet, wobei beispielsweise 40 1/7 SSW der 41. SSW zugerechnet wurde. Jede Schwangerschaft wurde einmalig gemessen und entweder der Fall- oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

In die Studie wurden Probandinnen eingeschlossen und als Fall definiert, die entweder Magnesium, L-Thyroxin, Methyldopa (Presinol®) oder Nifedipin (Adalat®) oral in Monotherapie oder eines der genannten Medikamente in Kombination mit Eisen oder Folsäure einnahmen. Des Weiteren wurden Probandinnen unter medikamentöser Therapie mit Methyldopa oder Nifedipin in Kombination mit Magnesium ebenfalls in diese Studie inkludiert. Die Einnahme der Medikamente erfolgte bereits vor der Schwangerschaft oder länger als einen Monat vor der Messung. Als Kontrollen wurden Probandinnen, die keine Medikamente während der Schwangerschaft einnahmen, herangezogen. Die Einnahme von Eisen und Folsäure als gängige Therapeutika in der Schwangerschaft (79) galt

dabei nicht als Ausschlusskriterium. Mit der aktuellen Studienlage kann davon ausgegangen werden, dass diese Einnahme keine kardiovaskulären Effekte auf den Feten hat (80; 81).

Generelle Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren ein mütterliches Alter unter 18 Jahren, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft sowie chromosomale Anomalien, vorgeburtlich bekannte Fehlbildungen, kongenitale Infektionen oder fetale Arrhythmie bei Studienbeginn. Zum Ausschluss während der Studie führte die Einnahme weiterer Medikamente, mangelnde mütterliche Therapietreue, eine Azidose bei Geburt (Nabelschnurblut $\text{pH} < 7,0$ oder APGAR-Score nach 5 Minuten < 5) oder das intrauterine Versterben des Kindes. Während des Messvorgangs wurden Aufzeichnungen, bei denen Auffälligkeiten in der Ultraschalluntersuchung auffielen, ein pathologisches CTG auftrat oder die Probandin dies wünschte, ausgeschlossen. Auch mütterliche Klaustrophobie oder das Tragen von nicht entfernbaren metallischen oder magnetischen Gegenständen führten wegen der dadurch verursachten Magnetfeldstörungen zum Ausschluss aus der Studie.

2.2.3 Charakterisierung und Einteilung der Gesamtkohorte der medikamentös therapieren Schwangeren und der Kontrollen

Die Gesamtkohorte setzt sich aus 149 Probandinnen und damit 149 Messungen (Fall- und Kontrollgruppe) zusammen. Je nach medikamentöser Therapie (Magnesium, L-Thyroxin, Methyldopa und Nifedipin) wurden die Fälle in vier Subgruppen unterteilt (s. Abb. 2-2). Zur Bildung der vier Kontrollgruppen wurde zu jeder Fallmessung eine Kontrollmessung gleichen Gestationsalters aus einem Kontrollenpool ausgewählt. Somit musste bei der Auswertung der Subgruppen ein möglicher Einfluß des Gestationsalters nicht berücksichtigt werden.

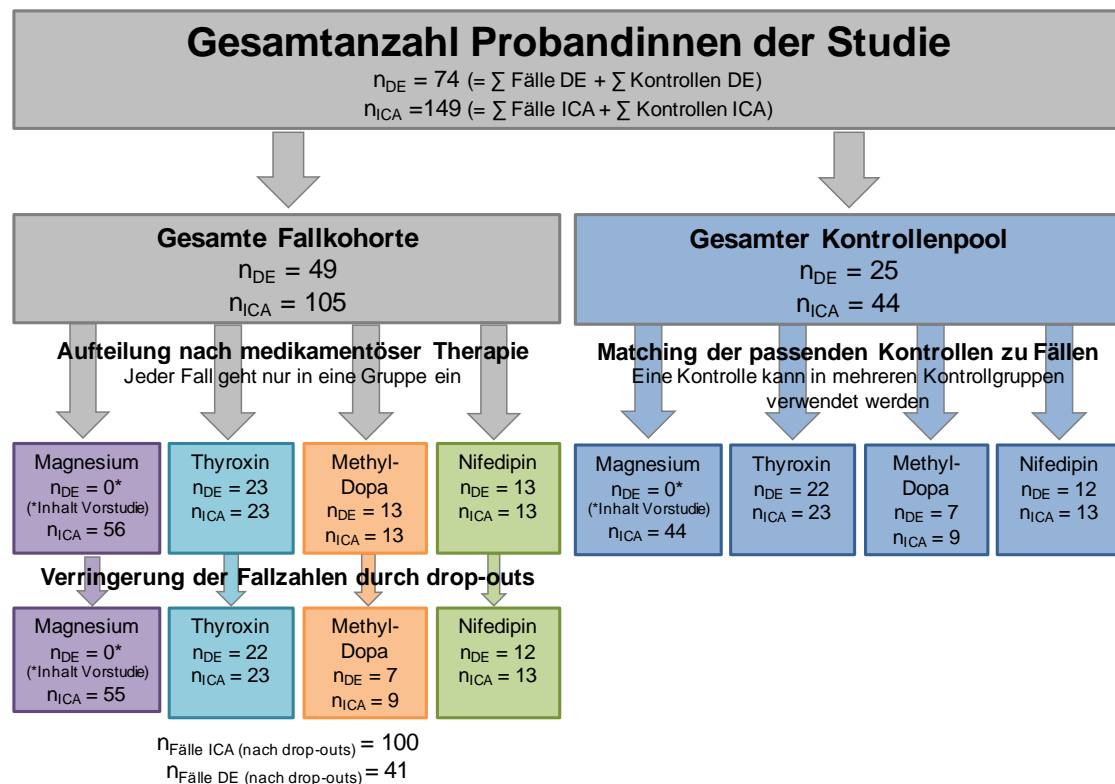


Abb. 2-2 Einteilung der Gesamtkohorte der Studie in Fälle und Kontrollen sowie die medikamentös bedingten Subgruppen

Die Gesamtanzahl der Probandinnen/Messungen unterscheidet sich je nach Analyseverfahren und ist mit n_{DE} (Anzahl der mittels Data Editor analysierten Messungen) und n_{ICA} (Anzahl der mittels ICA analysierten Messungen) zu unterscheiden.

Charakterisierung der gesamten Fallgruppen (s. Tabelle 2-1): In der Fallgruppe mit dem ICA-Analyseverfahren wurde eine Gesamtzahl von 100 unterschiedlichen Probandinnen untersucht und damit 100 Messungen erhoben. Mit dem DE-Analyseverfahren wurden 41 Probandinnen und somit 41 Messungen erhoben und ausgewertet (vgl. Abb. 2.2.). Der große Unterschied in der Gesamtzahl der Probandinnen/Messungen lässt sich durch das Konzept der separaten Pilotstudie erklären. In dieser wurden Messungen von Probandinnen, die Magnesium einnahmen, mittels Data Editor ausgewertet. Hier konnte eine Probandin in der gleichen Schwangerschaft zu unterschiedlichen Zeitpunkten mehrfach gemessen werden. Damit entspricht die Anzahl der Probandinnen hier nicht der Anzahl der Messungen. Damit musste die Pilotstudie separat charakterisiert werden. Alle anderen Probandinnen werden im Folgenden als gesamte Fallkohorte charakterisiert.

Tabelle 2-1 Merkmale der gesamten Fallkohorte, aufgeteilt nach Analyseverfahren

DE=Data Editor, ICA=Independent Component Analysis, SD=Standardabweichung, g=Gramm, SGA=small for gestational age, IUGR=intrauterine growth restriction, n=Anzahl der Probandinnen / Messungen, EMAH=Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, SIH=Schwangerschafts-induzierte Hypertonie.

Charakteristika	Fallgruppe DE (n= 41)	Fallgruppe ICA (n= 100)
Medianes Alter der Mutter (range; Jahre)	33 (22-50)	32 (22-50)
Mütterlicher BMI (SD)	26,98 ± 4,75	27,25 ± 4,07
Gestationsalter bei Messung (SD; Wochen)	33,63 ± 4,86	33,30 ± 4,38
Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,03 ± 1,99	38,95 ± 2,42
Neonatales Gewicht (postnatal) (SD; g)	3041,1 ± 675,61	3058,44 ± 768,46
Neonatales Outcome (n)		
hypotroph	10	28
eutroph	30	69
hypertroph	0	1
unbekannt	1	2
Fetales Geschlecht (n)		
männlich	20	48
weiblich	17	39
unbekannt	4	13
Fetale Auffälligkeiten (n)		
SGA-Fötus	5	6
IUGR-Fötus	1	10
Maternale relevante Erkrankungen (n)		
Hypertonie	7	9
davon SIH	3	3
Z.n. Hypothyreose	22	23
davon Hashimoto-Thyreoditis	3	3
EMAH	1	1
Gestationsdiabetes (diätetisch eingestellt)	0	1
Adipositas	1	1
andere Indikationen für die medikamentöse Therapie (n)		
Tokolyse	10	11
Medikamentöse Therapie (n)		
Magnesium (in Monotherapie)	-	55
L-Thyroxin	22	23
Nifedipin	12	13
Methyldopa	7	9
Zusätzliche Therapie (n)		
Magnesium (Kombinationstherapie)	17	19
Eisen	3	23
Folsäure	2	9
Raucherinnen (n)	5	6

Charakterisierung der gesamten Kontrollgruppen (s. Tabelle 2-2): Mittels Data Editor wurden insgesamt 25 Kontrollen analysiert, wohingegen die Anzahl der Kontrollen mit ICA auf 44 erhöht werden musste, um ausreichende Kontrollmessungen für die entsprechenden Fälle zu Verfügung zu haben.

Tabelle 2-2 Merkmale der gesamten Kontrollkohorte, aufgeteilt nach Analyseverfahren

DE=Data Editor, ICA=Independent Component Analysis, SD=Standardabweichung, g=Gramm, SGA=small for gestational age, IUGR=intrauterine growth restriction, n=Anzahl der Probandinnen / Messungen, Z.n.=Zustand nach, Z.b.=Zustand bei, ASS=Acetylsalicylsäure.

Charakteristika	Kontrollgruppe DE (n= 25)	Kontrollgruppe ICA (n= 44)
Medianes Alter der Mutter (range; Jahre)	33 (24-41)	32 (23-41)
Mütterlicher BMI (SD)	28,30 ± 5,02	27,57 ± 4,84
Gestationsalter bei Messung (SD; Wochen)	33,60 ± 4,52	32,58 ± 5,08
Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	40,08 ± 1,29	39,86 ± 1,77
Neonatales Gewicht (postnatal) (SD; g)	3468,16 ± 401,17	3433,4 ± 393,16
Neonatales Outcome (n)		
hypotroph	2	2
eutroph	22	39
hypertroph	1	1
unbekannt	0	2
Fetales Geschlecht (n)		
männlich	15	20
weiblich	7	16
unbekannt	3	8
Fetale Auffälligkeiten (n)		
SGA-Fötus	0	1
IUGR-Fötus	0	0
Maternale relevante Erkrankungen (n)		
Allergien (Hausstaub, Pollen)	1	2
Adipositas	1	1
Z.n. Hypothyreose (nicht therapiebedürftig)	1	2
Z.b Morbus Crohn (nicht therapiebedürftig)	-	1
Z.b. Faktor-V-Leyden	1	1
Medikamentöse Therapie (n)		
Eisen	0	6
Folsäure	0	2
ASS	0	1
Raucherinnen (n)	1	1

Vergleich der gesamten Fall- und Kontrollgruppen: Insgesamt fällt auf, dass die Fälle ein geringeres Geburtsgewicht als die Kontrollen hatten. Der Gewichtsunterschied lag bei ca. 400g, wobei das durchschnittliche Geburtsgewicht in bei-

den Gruppen im Referenzbereich lag. Zudem wurden die medikamentös therapierten Feten in früheren SSW geboren, als die nicht therapierten Feten.

2.3 Messverfahren der Studie

2.3.1 Erhebung mütterlicher Parameter und des neonatalen Outcomes

Zur Erhebung der mütterlichen Parameter und des neonatalen Outcomes wurde ein Anamnesebogen verwendet (s. 6.1). Die unterschiedlichen Parameter wurden sowohl durch den niedergelassenen Gynäkologen übermittelt, als auch durch die Studienärztin erhoben. Hierzu zählten neben den Vitalparametern (Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz) die Größe und das Gewicht sowie der Body Mass Index (BMI) der Schwangeren. Das peri- und neonatale Outcome wurde über Mitteilungen durch die Universitätsfrauenklinik, die Neonatologie oder die Eltern des Kindes erhoben. Erfasst wurden der Geburtsverlauf, die APGAR-Werte, das Geschlecht und das Somatogramm des Kindes (Geburtsgewicht und Körpergröße).

2.3.2 Lagebestimmung des Feten durch Ultraschalluntersuchung

Vor jeder fetalen magnetokardiografischen Messung (fMKG) wurde eine Ultraschalluntersuchung des mütterlichen Abdomens mit dem GE Healthcare LOGIQ 500MD-System (Schallkopf GE C358) durchgeführt und die genaue fetale Lage bestimmt. Die Lage des kindlichen Schädels wurde für die Positionierung von Messsensoren („coils“) für die fMKG-Messung benötigt (s. hierzu auch 2.3.4). Eine Übersicht über die einzelnen Parameter steht im Anhang unter 6.2.1.

2.3.3 Kardiotokografie – Beurteilung kindlicher Herztöne und maternaler Wehentätigkeit

Ab der vollendeten 24. SSW wurden mittels Kardiotokografie die fetalen Herztöne und die maternale Wehentätigkeit beurteilt. Hierfür wurde das CTG Gerät Philips Avalon Fetalmonitor FM 30 verwendet (Zubehör: TOKO-Transducer IP 68). Die durch die Studienärztin erhobenen CTG-Daten wurden mit den bereits ermittelten Daten der Schwangerenambulanz der Universitätsfrauenklinik oder mit denen des niedergelassenen Gynäkologen verglichen. Aus den hieraus gewonnenen Informationen und den Daten aus der Ultraschalluntersuchung wurde ein regelrechter Schwangerschaftsverlauf vor der fMKG-Messung sichergestellt. Die Übersicht der zugrunde liegenden Parameter ist im Anhang unter 6.2.2 dargestellt.

2.3.4 Fetale Magnetokardiografie zur Messung der fetalen Herzaktivität

Mit einem Magnetografen ist es möglich, sowohl die fetale Hirnaktivität mittels Magnetoenzephalografie (MEG) als auch die fetale Herzaktivität per Magnetokardiografie (MKG) passiv und nicht invasiv zu beobachten. Im Folgenden werden das in dieser Studie verwendete Gerät und die damit durchgeführten Messungen genauer beschrieben (allgemeine Informationen s. 1.3.)



Abb. 2-3 Fetaler Magnetokardiograf des fMEG-Zentrums Tübingen

Abgebildet ist das Gerät in Standby-Position. Der in der Höhe verstellbare supporter steht vor dem eigentlichen Messinstrument (dewar), welcher sich in der oberen Bildhälfte befindet.

Der Aufbau des Magnetografen (VSM MedTech Ltd., Port Coquitlam, Canada) des fMEG-Zentrums Tübingen ist speziell für die Geburtshilfe und damit für fetale Messungen konzipiert (82). Das Gerät besteht aus zwei Teilen, dem in Standby-Position aufrecht stehenden „dewar“ (doppelwandiges Vakuum-Isoliergefäß) und dem gepolsterten „supporter“ (Abb. 2-3). Für die Messung wurde der dewar abgekippt. So konnten die Probandinnen auf dem Gerät sitzend Platz nehmen und befanden sich die gesamte Messung über in einer aufrechten, um 45 Grad nach vorne geneigten Position (Abb. 2-4 und Abb. 2-5). Dadurch wird die Gefahr eines Kompressionssyndroms der großen Gefäße, im Vergleich zu anderen fetalen Magnetografen, minimiert (76). Das gravide Abdomen der Probandin wurde dabei in eine anatomisch angepasste Sensorschale im dewar gelegt. Zur Verbesserung der Sitzposition der Probandin konnte zudem die Beinhaltung über eine hydraulische Höhenverstellung des suppor-

ters verändert und die Härte des Gerätes durch Polsterung individuell angepasst werden.



Abb. 2-4 Fetaler Magnetokardiograf vor der Messung

Der dewar wurde durch eine hydraulische Vorrichtung gekippt und der supporter angepasst.



Mit freundlicher Genehmigung der Probandin

Abb. 2-5 Positionierung der Probandin auf dem fetalen Magnetokardiographen

Die Probandin sitzt auf dem Gerät und befindet sich die gesamte Messung über in einer aufrechten, um 45° nach vorne geneigten Position. Die Knie und Unterschenkel liegen damit auf dem supporter.

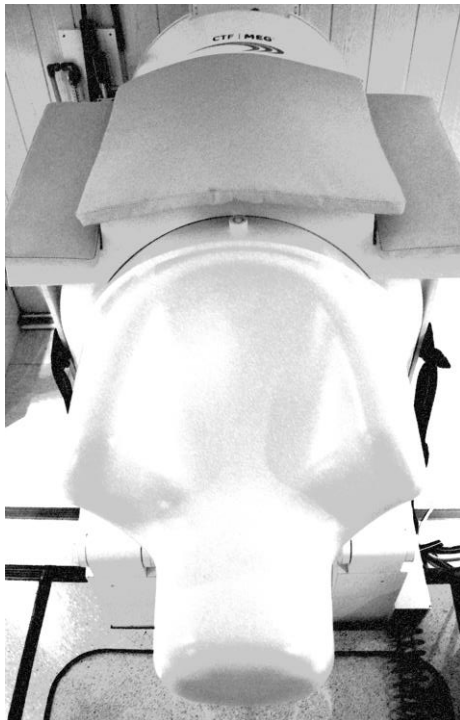
Um den Einfluss von externen Magnetfeldern, wie beispielsweise dem Erdmagnetfeld, zu reduzieren, befindet sich das Gerät in einem magnetisch abgeschirmten Raum (Vakuumschmelze, Hanau) (83). Über eine Gegensprechanlage und eine fest installierte Kamera findet die Kommunikation mit der Probandin statt. Ein Gewährwerden von Störungen des mütterlichen Wohlbefindens war somit gewährleistet.

Die Position jeder Probandin wurde während der Messung nicht verändert. Um die fetale Position für die Auswertung besser detektieren zu können, wurde ein Gurt mit vier Sensorspulen („coils“) um das gravide Abdomen angebracht. Die coils halfen, die Position der fMKG-Signale zu lokalisieren. Zudem wurde hierdurch die Stärke der maternalen Bewegung detektiert.

Die eigentlichen Messsensoren befinden sich im dewar. Dieser setzt sich aus einem Kühlsystem, gefüllt mit flüssigem Helium als Kühlmedium, und einer speziell für die Untersuchung Schwangerer konstruierten Messschale (Abb. 2-6) zusammen. Die Messschale umfasst 156 hochsensible und bei einer Temperatur von -269°C supraleitende Sensoren. Diese sogenannten SQUIDs (Super-

conducting Quantum Interference Device) sind so angeordnet, dass sie den Raum zwischen dem höchsten uterinen Fundusstand und der maternalen Symphyse abdecken. Sie können Magnetfelder im Bereich von Femtotesla messen und sind daher geeignet biomagnetische Signale des Feten aufzuzeichnen (Herz: Magnetische Flussdichte etwa 10^{-10} bis 10^{-11} Tesla; Hirn: Magnetische Flussdichte etwa 10^{-14} bis 10^{-15} Tesla).

Für diese Studie erfolgte eine spontane Messung ohne Stimulation des Feten oder der Mutter über einen Zeitraum von 20 Minuten ohne Unterbrechungen.



Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik Tübingen



Mit freundlicher Genehmigung des SARA-Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology der UAMS (University of Arkansas for Medical Sciences) Little Rock, USA

Abb. 2-6 Darstellung der Messschale im Gerät am fMEG-Zentrum Tübingen (links) und der Anordnung der darin enthaltenen Sensoren (rechts)

Die Messschale umfasst 156 hochempfindliche und bei einer Temperatur von -269°C supraleitende Sensoren, sogenannte SQUIDs (= Superconducting Quantum Interference Device).

2.4 Auswertungsverfahren des aufgezeichneten Magnetokardiogramms zur Bestimmung der fetalen Herzaktivität

2.4.1 *Data Editor* – orthogonale Projektion anhand der Signalvektorbestimmung zur Auswertung der fetalen Herzaktivität

Die Auswertung der Rohdaten zu einem fetalen Magnetokardiogramm erfolgte mit der Hersteller-Software *CTF Data Editor*, VSM Med Tech, Coquitlam, BC, Canada (84) und wurde deshalb innerhalb dieser Arbeit als „Data Editor“ bezeichnet.

Die Rohdaten werden in diesem Analyseverfahren mit unterschiedlichen Filtern überarbeitet. Zudem werden die unterschiedlichen Signale von Mutter und Kind visuell anhand der R-Zacken markiert und die dadurch entstandenen Datensätze subtrahiert. Am Ende dieses Offline-Analyseverfahrens steht ein Datensatz, der die fetale Herzaktivität beinhaltet. Aus diesem werden die fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität abgeleitet. Die Beurteilung der fetalen Herzzeitintervalle kann nicht direkt aus dem Datensatz erfolgen. Hierzu müssen alle R-Zacken aus dem Datensatz extrahiert und ein Mittelwert darüber gebildet werden. Anschließend können daraus die fetalen Herzzeitintervalle visuell bestimmt werden. Eine detaillierte Beschreibung ist unter 6.3 dargestellt.

2.4.2 *Independent Component Analysis* zur automatisierten Datenanalyse

Als zweites Auswertungsverfahren wurde in dieser Studie eine automatisierte Auswertungsmethode, die „Independent Component Analysis“ (ICA) verwendet. Diese Methode verringert die Untersuchungsvariabilität, die bei Auswertungen eines Magnetokardiogramms stark variieren kann (85). Das in 6.3 beschriebene Auswählen eines Signalvektors ist nicht mehr nötig. Lediglich die Festlegung der kardialen Herzzeitintervalle wurde vom Untersucher manuell getätigt.

Das automatische Verfahren, welches über die Software MATLAB (Version 7.7. R2008b 20 1.6.0_04, MathWorks, Inc.) betrieben wird, beruht ebenfalls auf genau definierten Schritten (86).

Bei der ICA werden die gemessenen Signale in ihre generischen Quellen aufgeschlüsselt, d. h. voneinander getrennt. Hierfür ist erforderlich, dass die Quellensignale informationstechnisch unabhängig voneinander sind, wie die mütterlichen und fetalen Herzsignale (87). Für die fetale Herzfrequenz werden die R-

Zacken lokalisiert und ihr jeweiliger Abstand zueinander, das sogenannte RR-Intervall, bestimmt. Aus diesem lässt sich die Herzfrequenz berechnen (88). Durch algorithmische Verfahren wird QRS-morphologisch-getriggert ein neuer gemittelter Datensatz der fetalen Herzaktivität angelegt. Aus dieser Darstellung können visuell, nach festgelegten Kriterien anhand bereits etablierter Standards, die kardialen Herzzeitintervalle bestimmt werden (vergleiche 2.5.1).

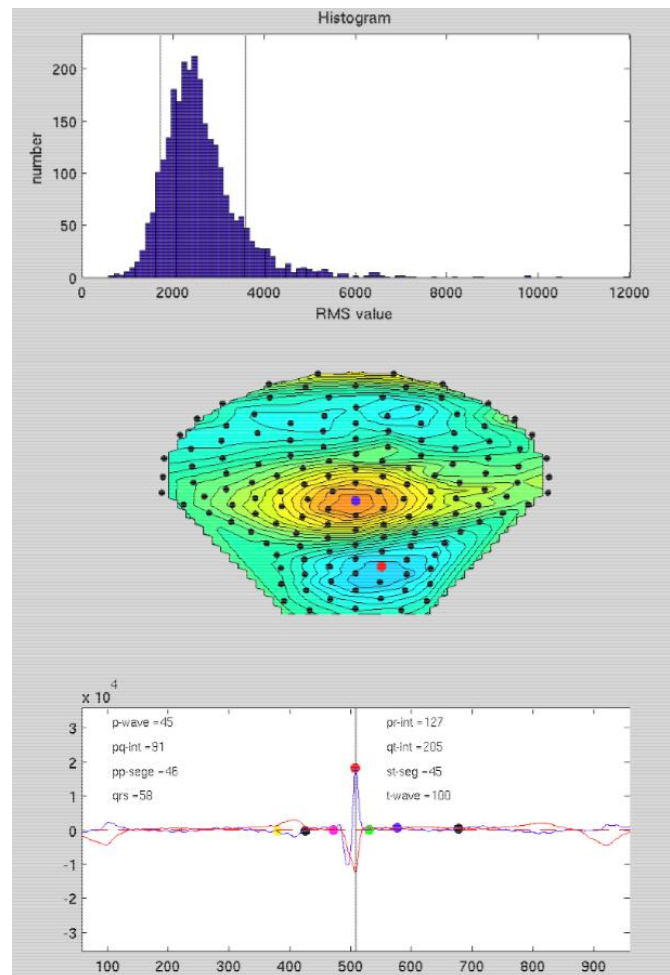


Abb. 2-7 Graphische Darstellung des ausgewerteten Datensatzes

Im oberen Diagramm sind die QRS-Komplexe morphologisch aufgelistet. Der markierte Bereich ist die Grundlage der im unteren Diagramm markierten Herzzeitintervalle. Die Farbcodierung der mittleren Darstellung der SQUIDs gibt die Kanalauswahl in der unteren Darstellung wieder.

2.5 Parameter der fMKG-Auswertung

2.5.1 Herzzeitintervalle

Die Herzzeitintervalle sind international anerkannte und verwendete Zeitabschnitte. Diese sind mit den Zeitintervallen aus der Elektrokardiografie zu vergleichen.

Hierbei gilt (vgl. auch Abb. 2-8):

- P-Welle = $P_{\text{offset}} - P_{\text{onset}}$;
- PQ-Segment = $QRS_{\text{onset}} - P_{\text{offset}}$;
- PQ-Intervall = PR-Intervall = $QRS_{\text{onset}} - P_{\text{onset}}$;
- QRS-Komplex = $QRS_{\text{offset}} - QRS_{\text{onset}}$;
- ST-Segment = $T_{\text{onset}} - QRS_{\text{offset}}$;
- T-Welle = $T_{\text{offset}} - T_{\text{onset}}$;
- ST-Intervall = $T_{\text{offset}} - QRS_{\text{offset}}$;
- QT-Zeit = $T_{\text{offset}} - QRS_{\text{onset}}$

Wobei die Werte P_{onset} (=P), P_{offset} (=P₂), QRS_{onset} (=Q), QRS_{offset} (=S), R, T_{onset} (=T) und T_{offset} (=T₂) manuell festgelegt und damit direkt ausgemessen werden. Die oben aufgeführten Zeitintervalle werden aus diesen Werten berechnet.

Zudem wurde in dieser Arbeit zusätzlich für jede Messung die QT-Zeit nach der 1920 eingeführten Formel nach Bazett frequenzkorrigiert. Hierbei gilt:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Referenzwerte für die fetalen Herzzeitintervalle wurden bei der Analyse mittels orthogonaler Projektion durch Stinstra et al. (2002) und im Falle der Auswertung mittels ICA durch Stingl et al. (2013) in einer Metaanalyse beschrieben (85; 86). Sie dienten innerhalb dieser Arbeit als Referenz.

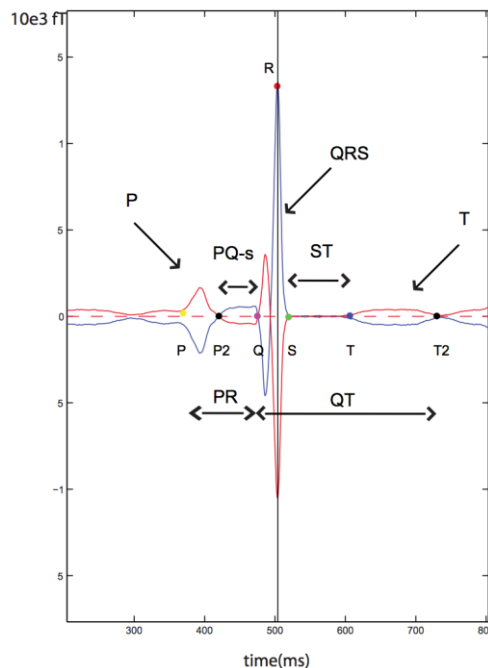


Abb. 2-8 Darstellung der fetalen Herzzeitintervalle

Definition nach internationalen Standards, grafisch aufbereitet durch Stingl et al. (2013) fT = Femtotesla, ms = Millisekunden. (Diese Abbildung wurde veröffentlicht in der Publikation von Stingl et al., „Development and application of an automated extraction algorithm for fetal magnetocardiography – normal data and arrhythmia detection.“, in J Perinat Med 41(6): 725-734, Jahr: 2013, doi: 10.1515/jpm-2013-0031, Abb. 3.)

Wie unter anderem von Quinn et al. (1994) festgehalten, sind der QRS-Komplex, die P-Welle (90) und das PR-Intervall (75) vom Gestationsalter abhängige Herzzeitintervalle (89). Der QRS-Komplex gilt als altersunabhängig, für P-Welle und PR-Intervall ist dies nicht durchgehend der Fall. Die Verlängerung der kardialen Leitungszeiten wird dem Wachstum des Herzmuskels im Laufe der Schwangerschaft zugeschrieben (91). So nimmt während der Schwangerschaft sowohl die Anzahl an Herzmuskelzellen als auch ihre Größe zu (92). Nach Brambati and Pardi (1980) ist somit das fetale Gewicht ein beeinflussender Faktor im Hinblick auf die Länge des QRS-Komplexes (93). Als ein Indikator für das fetale Gewicht innerhalb einer Schwangerschaft kann das leicht zu ermittelnde Geburtsgewicht dienen (93). Keinen reproduzierbaren Einfluss auf die fetalen Herzzeitintervalle hat hingegen das Geschlecht (75; 93). Aus diesem Grund werden fetale Herzzeitintervalle immer in Abhängigkeit vom fetalen Gestationsalter und dem fetalen Gewicht betrachtet.

2.5.2 Die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität als Maß für die Modulation und Anpassungsfähigkeit der Herzaktivität durch das vegetative Nervensystem

Zusätzlich zu den Herzzeitintervallen ist die Herzfrequenz oder auch Herzrate (HR), angegeben in beats per minute (bpm), zur Beurteilung der fetalen Herzaktivität notwendig. Sie ist definiert als Anzahl der QRS-Komplexe pro Minute. Zudem ist seit 1965 bekannt, dass die Distanzen zwischen den RR-Intervallen vor der eigentlichen HR verändert werden (94). Somit wurde neben der HR auch die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als ein weiterer wichtiger kardialer Parameter bestimmt. Beide Parameter sind Ausdruck der Regulation der kardialen Elektrophysiologie über das autonome, vegetative Nervensystem (95).

Um die HRV genauer zu beschreiben, sind zwei statistische Parameter zur Beurteilung kurzzeitiger Veränderungen in der Herzfrequenz notwendig. Dies sind die Standardabweichung der „wirklichen“ RR-Intervalle (standard deviation of normal to normal RR-interval=SDNN) und die sogenannte „root mean square differences of successive RR (heartbeat) intervall“ (RMSSD). Beide Maße, dargestellt in der Einheit Millisekunden (ms), sind Ausdruck der Modulation des kardialen Systems und beschreiben somit statistisch die Auslenkbarkeit der Herzfrequenz.

Die fetale Herzfrequenz in der Schwangerschaft ist abhängig von vielen Parametern. Die wichtigsten fetalen Einflussfaktoren sind jedoch das Gestationsalter und die fetalen Verhaltensmuster (96). Des Weiteren sind auch verschiedene plazentagängige Medikamentengruppen verantwortlich für die Veränderung der fetalen Herzfrequenz (97).

Die fetale Herzfrequenz ist somit ein einfacher Parameter, der die Herzaktivität allgemein beschreibt. Durch die Betrachtung der fetalen Herzfrequenzvariabilität lassen sich Rückschlüsse auf die Anpassung des Organismus auf äußere Einflüsse ziehen. Innerhalb der Studie wurde die fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität nur bei dem Analyseverfahren ICA erhoben.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte über *SPSS Statistics Version 20 for Mac OS X 10.6* (IBM Deutschland GmbH). Vor der Auswertung wurde sichergestellt,

dass alle Daten im Sinne der Gauß'schen Normalverteilung verteilt waren. Anschließend wurde ein erster Vergleich der Mittelwerte der Fälle zu ihren Kontrollen mit dem zweiseitigen, nicht gepaarten t-Test bei unabhängigen Stichproben für normalverteilte Daten durchgeführt. Für jeden Test wurde vor der Studie ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zeigte sich hierbei eine Signifikanz zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe wurden die Korrelationen zu anderen Parametern überprüft. Hierfür wurde die Korrelation anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson als Maß für einen linearen Zusammenhang berechnet und dargestellt. Für diese Untersuchung wurde die Funktion „Bivariate Korrelationen“ verwendet. Ein möglicher Einfluss des Gestationsalters wurde in der Bildung der Gruppen anhand des Gestationsalters ausgeschlossen und erneut vor einer weiteren Testung überprüft.

Bei Bestätigung einer Korrelation wurde die Regressionsanalyse für eine abhängige Variable, beispielsweise dem entsprechenden Herzzeitintervall, mit einer oder mehreren Variablen, wie z. B. dem Geburtsgewicht, ermittelt. Hierfür wurde die „Univariatenanalyse mit Kovarianten“ (ANCOVA) verwendet.

Die statistische Auswertung der Pilotstudie wurde nach der Überprüfung auf normalverteilte Daten mittels ANCOVA berechnet. Der Einfluss des fetalen Geschlechts wurde getestet und für das Gestationsalter korrigiert.

Die aus der statistischen Auswertung gewonnenen Ergebnisse wurden unter den Punkten 3.1 bis 3.5 beschrieben und sind Inhalt der Diskussion (vgl. 4. hierzu).

3 ERGEBNISSE

3.1 Subgruppe Magnesium

3.1.1 Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen

Die Messungen bei Schwangeren, welche mit Magnesium therapiert und mittels orthogonaler Projektion ausgewertet wurden, bildeten eine separate Pilotstudie (s. hierzu auch 2.1). In der Arbeit von Wacker-Gussmann et al. (2013) wurden diese Ergebnisse publiziert (98).

Die Pilotstudie beinhaltete eine Fallgruppe aus 29 Probandinnen und eine Kontrollgruppe aus 31 Probandinnen (vgl. Tabelle 3-1). Von den rekrutierten Probandinnen konnten für die Fallgruppe 45 Messungen und für die Kontrollgruppe 29 Messungen erhoben und ausgewertet werden. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung lag sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen bei 34 SSW und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied. Im Durchschnitt erhielt die Fallgruppe 240 mg Magnesium/Tag oral im Sinne einer Routine-Substitutionstherapie zum Defizit ausgleich.

Tabelle 3-1 Gruppencharakterisierung der mit Magnesium therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Data Editor

DE=Data Editor, ICA=Independent Component Analysis, SD=Standardabweichung, n=Anzahl der Probandinnen, Z. n.=Zustand nach, Z. b.=Zustand bei.

Charakteristika	Fallgruppe DE (n= 29)	Kontrollgruppe DE (n= 31)
Medianes Alter der Mutter (range; Jahre)	32 (22-36)	33 (25-36)
Gestationsalter bei Messung (SD; Wochen)	33,70 ± 4,40	33,70 ± 3,50
Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,86 ± 1,77	40,08 ± 1,29
Maternale relevante Erkrankungen (n)		
Depression	1	0
Gestationsdiabetes	0	1
Z.b Morbus Crohn (nicht therapiebedürftig)	1	0
Z.b. Faktor-V-Leyden	1	1
Medikamentöse Therapie (n)		
Antikoagulation	1	1
Insulin	0	1
Raucherinnen (n)	0	1

Nachdem die Pilotstudie Effekte auf die fetale Reizleitung im Herzen zeigte, wurden in dieser Arbeit zusätzlich die mit Magnesium therapierten Probandinnen mit ICA analysiert. In dieser Analyse wurden sowohl die Fall- als auch die

Kontrollzahlen erhöht. Diese Probandinnen fanden nun auch Eingang in die Gesamtkohorte und werden im Folgenden genauer charakterisiert.

Für die Fallgruppe konnten 55 Probandinnen gemessen und bei ebenso vielen Messungen die fetalen Herzzeitintervalle bestimmt werden. Anschließend wurden diese mit 44 Kontrollmessungen verglichen. Das Gestationsalter zeigte auch hier keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Fallgruppe (34 SSW (range 21-40)) zur Kontrollgruppe (33 SSW (range 22-36)). Die Frauen nahmen im Durchschnitt 240 mg Magnesium/Tag oral ein (vgl. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2 Gruppencharakterisierung der mit Magnesium therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Independent Component Analysis

n = Probandenzahl, SD = Standardabweichung, g = Gramm, SWL = Stoffwechsellage, Z. n. = Zustand nach, ASS = Acetylsalicylsäure, mg/d = Milligramm pro Tag.

Charakteristika	Fallgruppe (n= 55)	Kontrollgruppe (n= 44)
Mittleres Alter der Mutter (SD; Jahre)	32,12 ± 5,16	32,89 ± 3,98
Durchschnittlicher mütterlicher BMI (SD)	27,35 ± 3,34	27,48 ± 4,85
Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	34 (21 - 40)	33 (22 - 36)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,77 ± 2,01	39,86 ± 1,77
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	3137,37 ± 732,74	3433,40 ± 393,16
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
keine	29	28
Hypertonus	0	0
Z.n. Hypothyreose	1	2
Adipositas	0	1
Allergien (Hausstaubmilben, Pollen)	13	1
Multiple Sklerose (letzter Schub 08/2007)	1	0
Morbus Crohn (letzter Schub bei Partus 2001)	0	1
Faktor V Leiden	0	1
Herpes genitalis	0	1
Z.n. Depression	1	0
Z.n. Leukämie	0	1
Z.n. Hypophysenadenom	1	0
Z.n. Fibroadenom (Brust)	0	1
Medikamentöse Therapie (n)		
Magnesium (durchschnittlich 240mg/d)	55	0
Eisensubstitution	18	4
Folsäuresubstitution	5	2
Jod	2	0
Vitamine	2	0
Aciclovirsalbe	0	1
ASS	1	1
Raucherinnen (n)	2	1

3.1.2 Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Magnesium vs. Kontrollen

In der Pilotstudie konnten bei der Analyse mit Data Editor im Vergleich zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe für die Herzzeitintervalle der P-Welle, des PQ-Segmentes und des PR-Intervalls keine signifikanten Änderungen gemessen werden (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Magnesium therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) im Vergleich zwischen Fallgruppe und ihren Kontrollen zeigten keinen signifikanten Unterschied (n.s.). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied für den QRS-Komplex ($n=60$; $p=0,004$; ANCOVA), und für die QTc-Zeit ($n=60$; $p=0,035$; ANCOVA) gesehen werden. (SD=Standardabweichung, bpm=beats per minute, n=Anzahl der Probandinnen, m=Anzahl der Messungen)

	Fallgruppe n= 31; m= 45 (Mittelwert \pm SD)	Kontrollgruppe n= m= 29 (Mittelwert \pm SD)	statistische Signifikanz der ANCOVA
Fetale Herzrate (bpm)	136 \pm 10	137 \pm 10	$p>0,05$; n.s.
P-Welle (ms)	63 \pm 7	61 \pm 8	$p>0,05$; n.s.
PQ-Segment (ms)	48 \pm 7	52 \pm 10	$p>0,05$; n.s.
PR- Intervall (ms)	111 \pm 8	113 \pm 11	$p>0,05$; n.s.
QRS-Komplex (ms)	57 \pm 3	53 \pm 4	$p= 0,004$
ST-Segment (ms)	47 \pm 16	55 \pm 20	$p>0,05$; n.s.
QTc-Intervall (ms)	371 \pm 45	409 \pm 55	$p= 0,035$

Jedoch zeigte sich bei den Fällen ein signifikant verlängerter QRS-Komplex (57 ± 3 ms; $p=0,004$; ANCOVA) im Vergleich zu den Kontrollen (53 ± 4 ms). Zudem konnten signifikant verkürzte QTc-Zeiten bei den Fällen (371 ± 45 ms; $p=0,035$; ANCOVA) im Vergleich zu den Kontrollen (409 ± 55 ms). Die Mittelwerte aller Herzzeitintervalle sowie der Herzfrequenz befanden sich innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche zum Zeitpunkt des mittleren Gestationsalters (75; 85).

Für die Auswertung mittels ICA wurden die fetalen Herzzeitintervalle ebenfalls aus den Messdaten bestimmt. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede bzgl. P-Welle, PQ-Segment, PR-Intervall, ST-Segment und Herzfrequenz zwischen Fall- und Kontrollgruppe (vgl. Abb. 3-1).

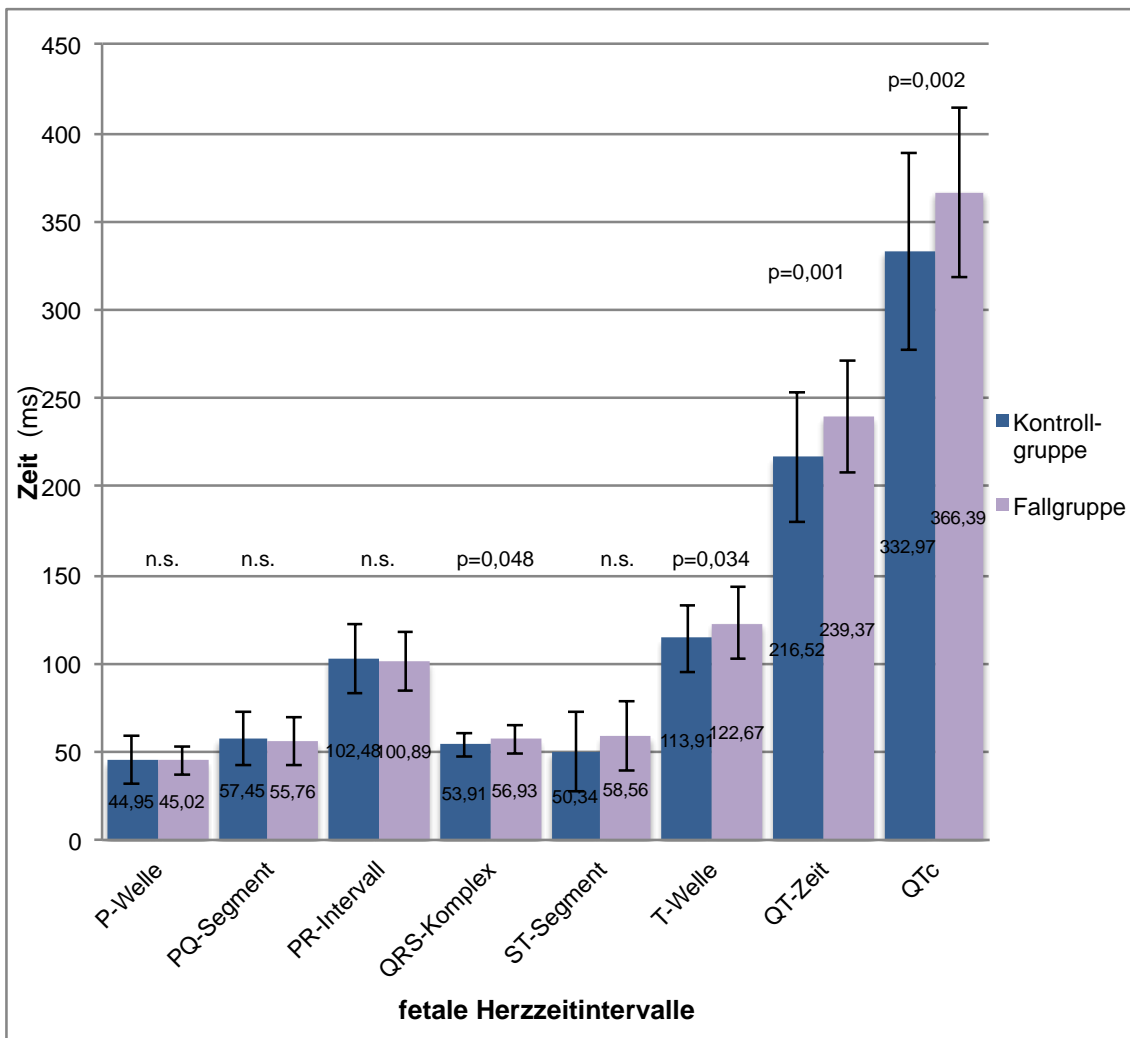


Abb. 3-1 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Magnesium therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigten einen signifikanten Unterschied für den QRS-Komplex ($n=99$; $p=0,048$; t-Test bei unabhängigen Stichproben), der QT-Zeit bzw. QTc-Zeit ($n=99$, $p_{QT}=0,001$; $p_{QTc}=0,002$; t-Test bei unabhängigen Stichproben) und der T-Welle ($n=99$; $p=0,034$; t-Test bei unabhängigen Stichproben). Kein signifikanter Unterschied (n.s.) zeigte sich bei der P-Welle, dem PQ-Segment, dem PR-Intervall sowie dem ST-Segment.

Es zeigte sich jedoch eine signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes ($56,93 \pm 8,01$ ms; $p=0,048$). Durch die Überprüfung der Parameter aus der Anamnese und des neonatalen Outcomes (vgl. 2.3.1) konnte ein signifikanter Unterschied im Geburtsgewicht (Fälle: 3137 ± 733 g; Kontrollen: 3433 ± 393 g; $p=0,019$) dargestellt werden. Da der QRS-Komplex ein vom fetalen Gewicht abhängiges Herzzeitintervall darstellt (vgl. 2.5.1), wurde die Korrelation zwischen der Dauer des QRS-Komplexes und dem Geburtsgewicht betrachtet. Die Korrelation nach Pearson zeigte keine statistisch signifikante Korrelation für die Gesamtpopulation ($r=0,178$; $p=0,081$; Korrelation nach Pearson) (vgl. Abb. 3-2).

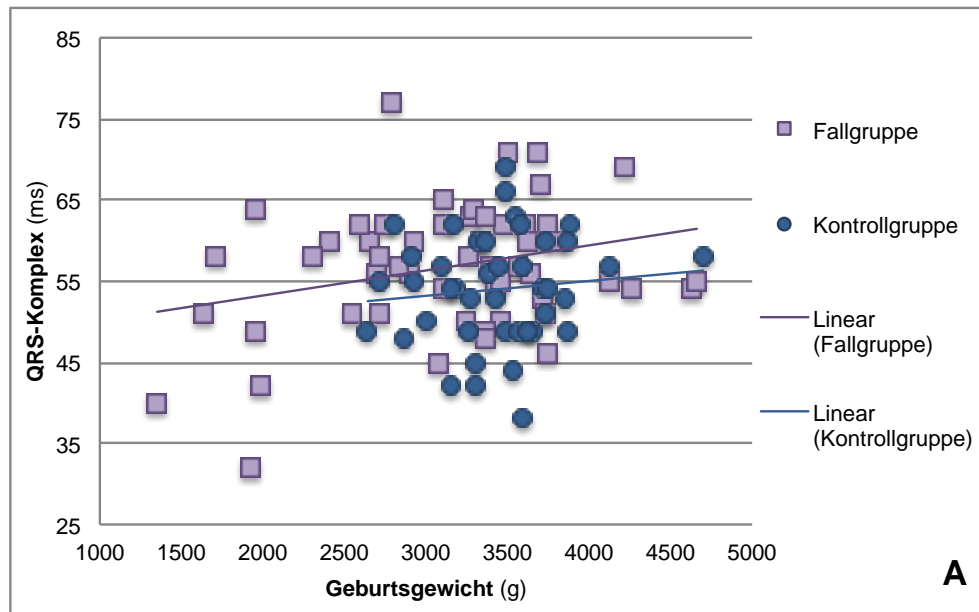


Abb. 3-2 Korrelation zwischen dem QRS-Komplex und dem Geburtsgewicht

Zwischen dem QRS-Komplex und dem Geburtsgewicht besteht eine positive Korrelation ($n=97$; $r=0,178$; $p=0,081$; Korrelation nach Pearson).

Um den durch Magnesium bedingten Effekt auf den QRS-Komplex darzustellen, musste der Einfluss des Geburtsgewichts ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung dieses Einflusses konnte weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe gezeigt werden ($p=0,021$; ANCOVA).

Des Weiteren wurde eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit (Fälle: $239,37 \pm 31,48$ ms; Kontrollen: $216,52 \pm 36,57$ ms; $p=0,001$) und der QTc-Zeit (Fälle: $366,39 \pm 48,01$ ms; Kontrollen: $332,97 \pm 56,18$ ms; $p=0,002$) festgestellt. Auch hier wurde die Korrelation zum Geburtsgewicht betrachtet. Jedoch zeigte sich keine signifikante Korrelation ($r_{QT}=-0,150$; $p_{QT}=0,143$; Korrelation nach Pearson) ($r_{QTc}=-0,148$; $p_{QTc}=0,153$; Korrelation nach Pearson). Auch die T-Welle zeigte einen signifikanten Unterschied im Sinne einer Verlängerung in der Fallgruppe ($122,67 \pm 20,76$ ms; $p=0,034$). Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation mit dem Geburtsgewicht ($r_{TW}=-0,077$; $p_{TW}=0,454$; Korrelation nach Pearson). Auch in der Literatur werden die Herzzeitintervalle der Repolarisation als nicht vom Gewicht abhängige Parameter beschrieben. Aus diesen Gründen wurde das Geburtsgewicht nicht weiter berücksichtigt.

Die Mittelwerte aller Herzzeitintervalle der beiden Gruppen befanden sich innerhalb der Referenzbereiche des korrespondierenden mittleren Gestationsalters (vgl. 2.5.1).

3.1.3 Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Magnesium vs. Kontrollen

Die Herzfrequenz und ihre Variabilität wurden nur bei der Auswertung mittels ICA bestimmt. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Abb. 3-3A).

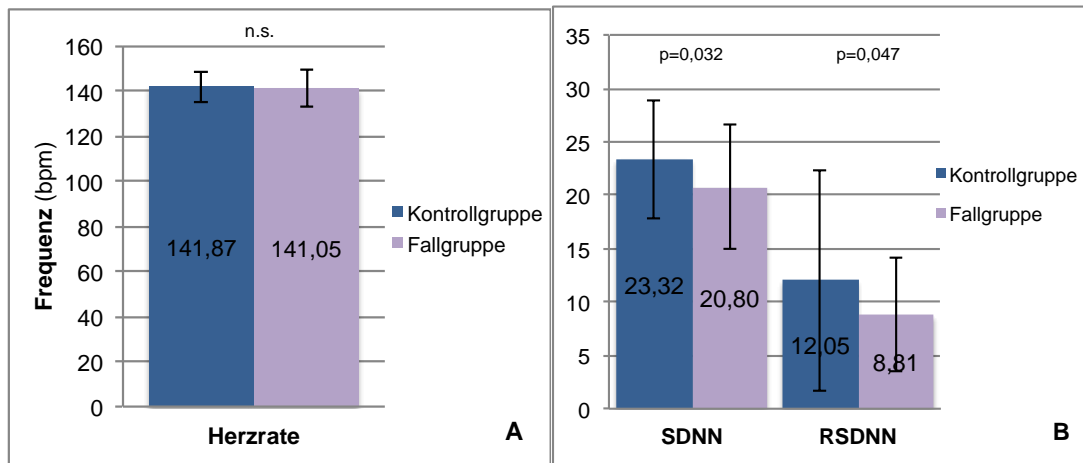


Abb. 3-3 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B)

Die Herzfrequenz (HR) in Schläge/Minute (bpm) zeigte im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied, wohingegen der Vergleich der Parameter für die Auslenkbarkeit (SDNN=standard deviation of normal-to-normal NN, RSDNN=root mean square differences of successive RR-intervall) beide einen signifikanten Unterschied zeigten (n=98; $p_{SDNN}=0,032$; $p_{RSDNN}=0,047$; t-Test bei unabhängigen Stichproben).

Die Gegenüberstellung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität zeigte für beide Parameter eine signifikante Reduktion in der Fallgruppe ($20,80 \pm 5,82$; $p_{SDNN}=0,032$) ($8,81 \pm 5,31$; $p_{RSDNN}=0,047$) (vgl. Abb. 3-3B).

3.2 Subgruppe Thyroxin

3.2.1 Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen

Für diese Fallgruppe wurden 23 Probandinnen aus der Gesamtkohorte ausgewählt. Bei den Schwangeren wurde eine diagnostizierte Hypothyreose durch eine L-Thyroxin Therapie kompensatorisch behandelt. Zum Vergleich wurden 23 nicht therapierte Probandinnen mit passendem Gestationsalter als Kontrollgruppe definiert.

Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung lag bei den Fällen bei 35 SSW (20-39) und bei den Kontrollen bei 34,5 SSW (25-41) und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied. Da die Kontrollgruppe für die Analyse mit der ICA marginal unterschiedlich zusammengesetzt war, wurde diese separat überprüft. Jedoch zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied im Gestationsalter.

Tabelle 3-4 Gruppencharakterisierung der mit Thyroxin therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Data Editor

n=Probandenzahl, SD=Standardabweichung, g=Gramm, µg=Mikrogramm/d, Z.n.=Zustand nach, SWL=Stoffwechsellage.

Charakteristika	Fallgruppe DE (n= 22)	Kontrollgruppe DE (n= 22)
Mittleres Alter der Mutter (SD; Jahre)	33,41 ± 6,03	32,45 ± 4,55
Durchschnittlicher mütterlicher BMI (SD)	25,91 ± 2,45	27,87 ± 5,02
Medianes Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	35 (20-39)	34,5 (25-41)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,71 ± 1,23	40,14 ± 1,32
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	3357,71 ± 540,94	3422,73 ± 328,85
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
Hypothyreose (euthyreote SWL durch Therapie)	22	0
- bedingt durch Hashimoto-Thyreoiditis	3	0
- bedingt durch Z.n. Thyrektomie	2	0
- bedingt durch kalter Knoten der SD	1	0
Z. n. Hypothyreose (euthyreote SWL ohne Therapie)	1	0
Morbus Crohn	1	0
Adipositas	0	1
Hypertonus	0	0
Faktor V Leiden	1	0
Z.n. Leukämie	0	1
Z.n. Fibroadenom (Brust)	0	1
Medikamentöse Therapie (n)		
L-Thyroxin (SD; µg)	75 ± 39,33	0
Eisensubstitution	3	0
Folsäuresubstitution	2	0
Aspirin	1	0
Raucherinnen (n)	2	1

Die einzelnen Charakterisierungsmerkmale sind für das Analyseverfahren Data Editor in Tabelle 3-4 und für das Analyseverfahren ICA in Tabelle 3-5 dargestellt. Die Frauen hatten im Durchschnitt bei der Analyse mittels Data Editor 75 µg, bei der mittels ICA 74 µg Thyroxin/Tag eingenommen.

Tabelle 3-5 Gruppencharakterisierung der mit Thyroxin therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels ICA

n = Probandenzahl, SD = Standardabweichung, g = Gramm, µg = Mikrogramm/d, Z. n. = Zustand nach, SWL = Stoffwechsellage.

Charakteristika	Fallgruppe ICA (n= 23)	Kontrollgruppe ICA (n= 23)
Mittleres Alter der Mutter (SD; Jahre)	33,17 ± 6,00	32,91 ± 3,88
Durchschnittlicher mütterlicher BMI (SD)	25,85 ± 2,42	28,53 ± 5,15
Medianes Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	35 (20-39)	34 (25-41)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,77 ± 1,23	40,13 ± 1,32
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	3342,36 ± 532,79	3499,30 ± 387,87
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
Hypothyreose (euthyreote SWL durch Therapie)	23	0
- bedingt durch Hashimoto-Thyreoiditis	3	0
- bedingt durch Z.n. Thyrektomie	2	0
- bedingt durch kalter Knoten der SD	1	0
Z. n. Hypothyreose (euthyreote SWL ohne Therapie)	0	1
Morbus Crohn	1	0
Adipositas	0	1
Hypertonus	0	0
Faktor V Leiden	1	0
Z.n. Leukämie	0	1
Z.n. Fibroadenom (Brust)	0	1
Medikamentöse Therapie (n)		
L-Thyroxin (SD; µg)	73,86 ± 38,75	0
Eisensubstitution	3	0
Folsäuresubstitution	2	0
Aspirin	1	0
Raucherinnen (n)	2	1

3.2.2 Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Thyroxin vs. Kontrollen

Bei der Analyse mittels orthogonaler Projektion zeigten die Mittelwerte der Herzzeitintervalle der Fallgruppe keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen (vgl. Abb. 3-4 und Tabelle 3-6).

Ergebnisse

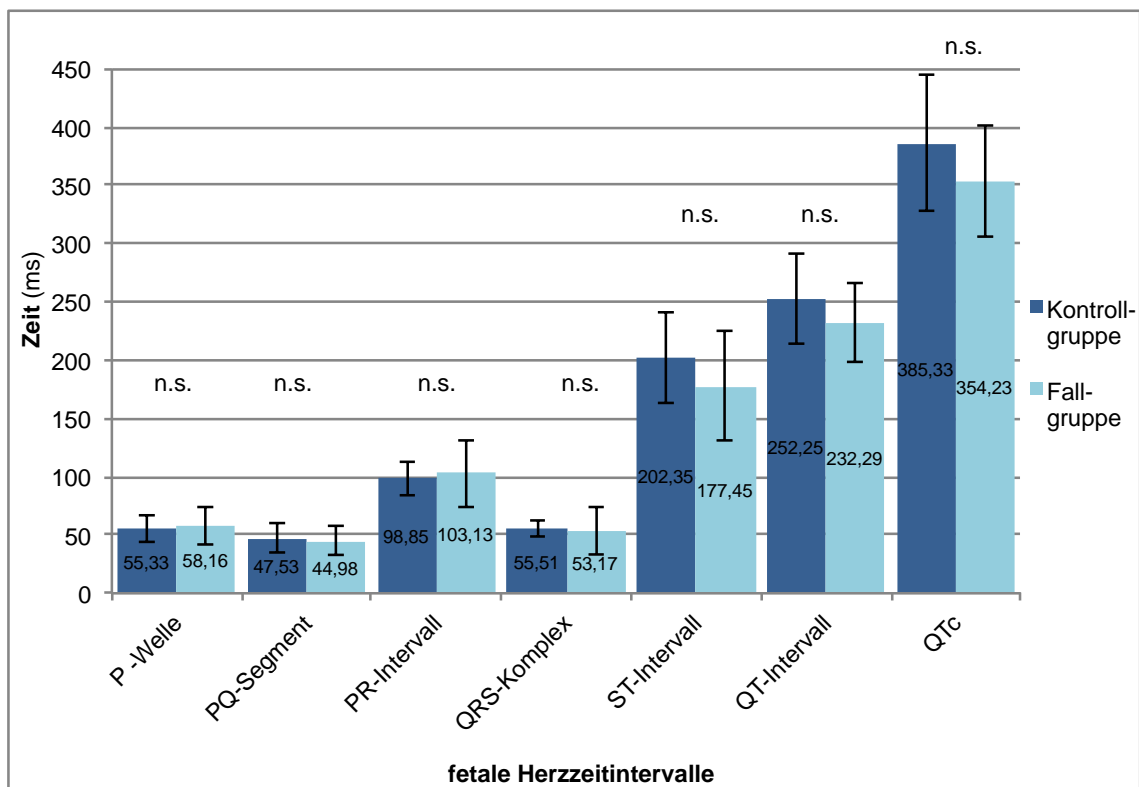


Abb. 3-4 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) im Vergleich zwischen Fallgruppe und ihren Kontrollen zeigten keinen signifikanten Unterschied (n.s.).

Tabelle 3-6 Übersicht über die Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren (Fälle) und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor

Die Mittelwerte der Herzzeitintervalle zeigten im Vergleich der Fälle zu ihren Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Alle Herzzeitintervalle befanden sich im Bereich der Referenzwerte für das jeweilige Gestationsalter (ms = Millisekunden, SD = Standardabweichung).

	P-Welle	PQ-Segment	PR-Intervall	QRS-Komplex	ST-Intervall	QT-Intervall	QTc
Mittelwerte der Fälle (ms)	58,16	44,98	103,13	53,17	177,45	232,29	354,23
Mittelwerte der Kontrollen (ms)	55,33	47,53	98,85	55,51	202,35	252,25	385,33
p-Werte	0,5385	0,5316	0,5607	0,6104	0,0770	0,0883	0,0740
SD der Fälle (ms)	12,14	13,41	14,80	7,91	39,50	38,20	58,35
SD der Kontrollen (ms)	16,33	12,10	29,09	19,92	46,84	33,83	48,22

Auch bei der Analyse mittels ICA zeigte sich im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied bei Analyse der Herzzeitintervalle (vgl. Abb. 3-5 und Tabelle 3-7).

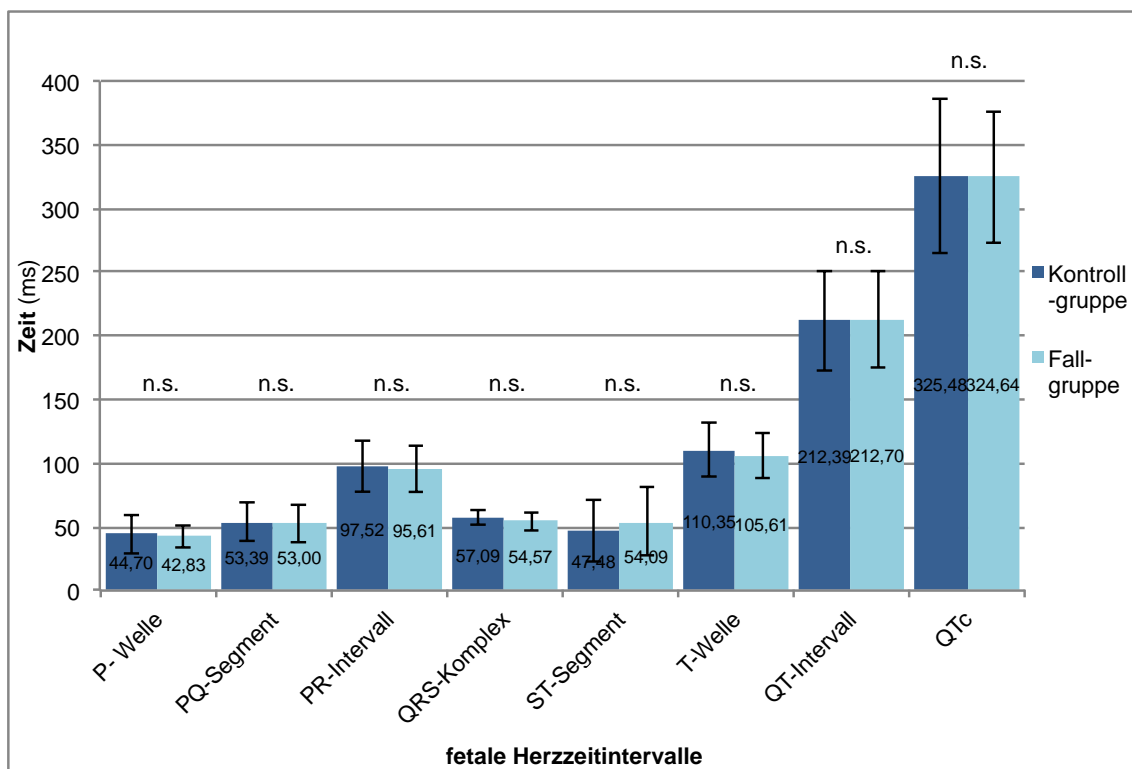


Abb. 3-5 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) im Vergleich zwischen Fallgruppe und ihren Kontrollen zeigten keinen signifikanten Unterschied (n.s.)

Tabelle 3-7 Übersicht über die Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA

Die Mittelwerte der Herzzeitintervalle zeigten im Vergleich der Fälle zu ihren Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Alle Herzzeitintervalle befanden sich im Bereich der Referenzwerte für das jeweilige Gestationsalter (ms=Millisekunden, SD=Standardabweichung).

	P-Welle	PQ-Segment	PR-Intervall	QRS-Komplex	ST-Intervall	T-Welle	QT-Intervall	QTc
Mittelwerte der Fälle (ms)	42,83	53,00	95,61	54,57	54,09	105,61	212,70	324,64
Mittelwerte der Kontrollen (ms)	44,70	53,39	97,52	57,09	47,48	110,35	212,39	325,48
p-Werte	0,6174	0,9298	0,7356	0,2042	0,3875	0,4164	0,9788	0,9608
SD der Fälle (ms)	8,96	14,93	18,28	7,70	26,43	17,28	37,48	52,28
SD der Kontrollen (ms)	15,40	15,01	19,86	5,37	24,90	21,65	39,55	61,24

3.2.3 Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Thyroxin vs. Kontrollen

Der Vergleich der Herzfrequenz und ihrer Variabilität zwischen Fall- und Kontrollgruppe ergab für beide Analyseverfahren keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abb. 3-6).

Ergebnisse

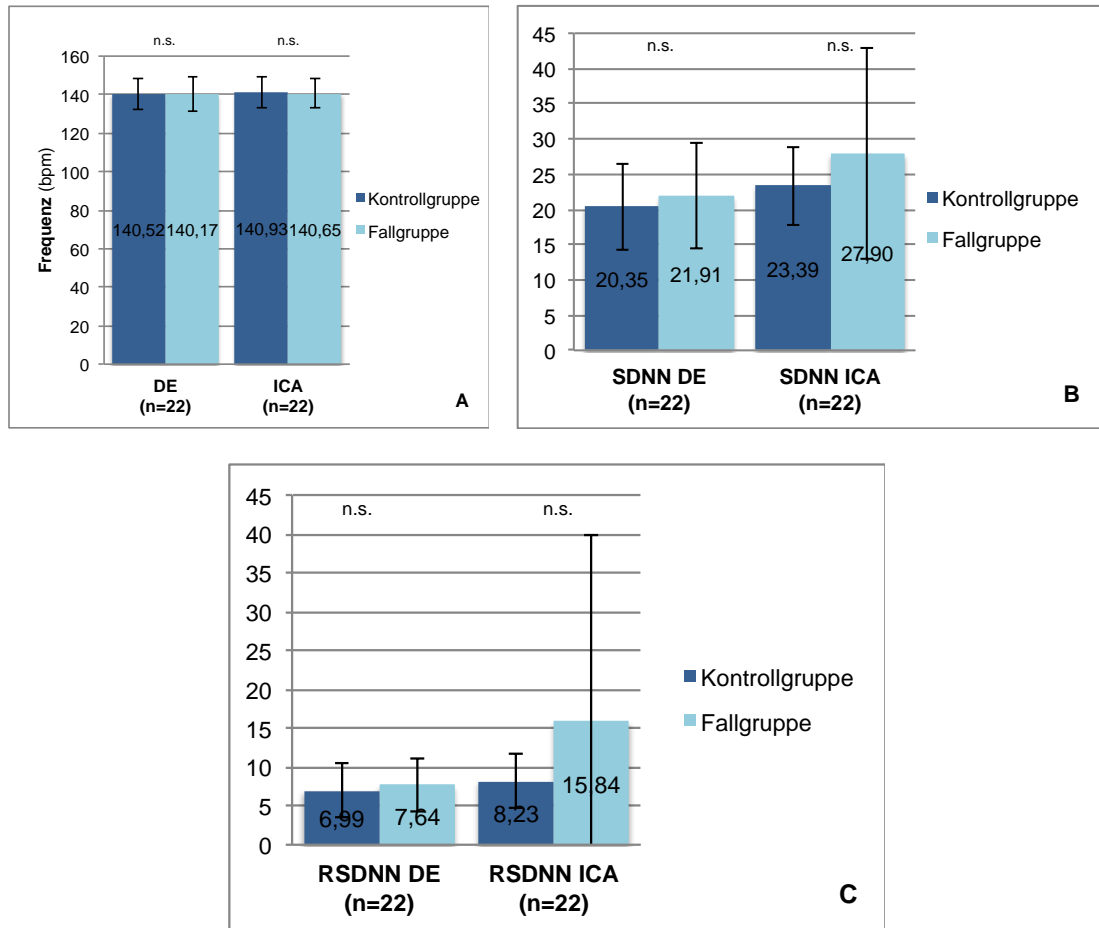


Abb. 3-6 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B, C) für die Analyse mittels DE und ICA

Weder bei der Analyse mittels Data Editor (DE), noch der Independent Component Analysis (ICA) konnte ein signifikanter Unterschied (n.s.) für die Herzfrequenz (HR) in beats per minute (bpm), oder ihrer Variabilität festgestellt werden. (SDNN=standard deviation of normal-to-normal NN, RSDNN=root mean square differences of successive RR-intervall, ms=Millisekunden)

3.3 Subgruppe Methylropa

3.3.1 Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen

Bei der Analyse der Messungen der mit Methylropa behandelten Schwangeren mittels Data Editor konnten für viele Messungen keine auswertbaren Ergebnisse erzielt werden (vgl. Flussdiagramm Abb. 3-7). Aufgrund der reduzierten Fallzahl, bedingt durch geringe Datenqualität, wurde keine statistische Auswertung der Daten durchgeführt.

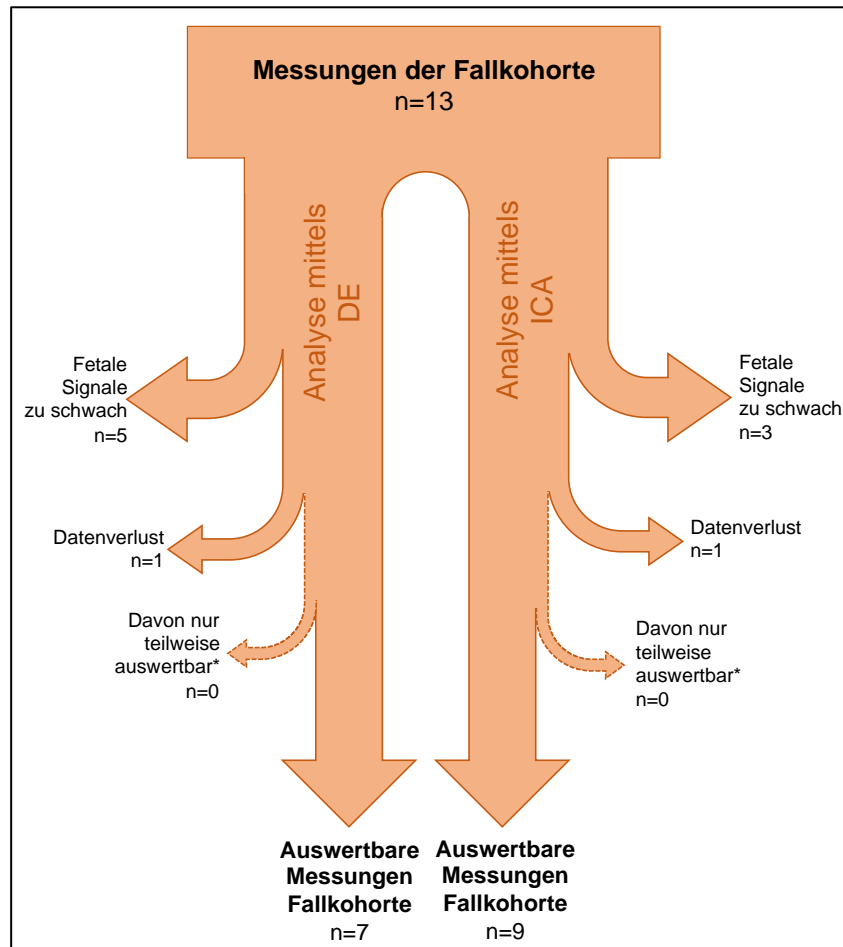


Abb. 3-7 Anzahl der mit Methylropa therapierten Probandinnen, aufgeteilt nach Analyseverfahren

Die Anzahl der Messungen (n) nahm im Verlauf der Studie durch die mit Pfeilen symbolisierten Gründe mit beiden Analyseverfahren ab. Bei Verwendung der Independent Component Analysis (ICA) war die Abnahme geringer. (DE = Data Editor, *nicht alle CTIs konnten bestimmt werden, jedoch min. 2 sicher festlegbar)

In der Auswertung mit DE war in fünf Messungen das fetale Signal zu schwach. In zwei von den fünf Messungen konnte ICA auswertbare Ergebnisse erzielen. Mit ICA konnten somit eine Fallzahlensteigerung und ein Gewinn an Datenqualität erreicht werden.

Ergebnisse

Das mediane Gestationsalter, nach dem die Fall- und Kontrollgruppe zugeteilt wurden, zeigte keinen signifikanten Unterschied ($33,75 \pm 4,8$ SSW vs. $34,33 \pm 4,77$ SSW). Alle Fälle erhielten Methyldopa, sechs Probandinnen nahmen zudem Magnesium ein (vgl. Tabelle 3-8). Der Mittelwert des Geburtsgewichts der Fälle ($2068,56 \text{ g} \pm 874,63 \text{ g}$; $p=0,0003$) und der Kontrollen ($3496,67 \text{ g} \pm 285,65 \text{ g}$) zeigte einen signifikanten Unterschied (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Methyldopa, für die Analyse mit ICA

SD=Standardabweichung, n=Probandenzahl, g=Gramm, Z.n.=Zustand nach, SWL=Stoffwechsellage, SGA=small for gestational age, IUGR=intrauterine growth restriction, n=Anzahl der Probandinnen, EMAH=Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, SIH=Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie.

Charakteristika	Fallgruppe (n= 9)	Kontrollgruppe (n= 9)
Medianes Alter der Mutter (range; Jahre)	33 (28-43)	31 (29-41)
Medianes Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	35 (28-41)	36 (28-41)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	35,38 \pm 4,14	40,78 \pm 1,39
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	2058,38 \pm 934,44	3496,67 \pm 285,66
Fetales Geschlecht		
männlich	4	5
weiblich	4	4
unbekannt	1	0
Fetale Auffälligkeiten		
SGA-Fötus	2	1
IUGR-Fötus	3	0
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
Hypertonie	9	0
- davon SIH	3	0
EMAH	1	0
Gestationsdiabetes (diätetisch eingestellt)	1	0
Z. n. Hypothyreose		
- euthyreote SWL ohne Therapie	0	0
- euthyreote SWL mit L-Thyroxin Therapie	1	1
Z.n. Fibroadenom (Brust)	0	0
Polyzystische Ovarien	1	1
Z.n. Neurodermitis	0	1
Z.n. Reizdarmsyndrom	0	1
Medikamentöse Therapie (n)		
Methyldopa	9	0
Magnesium	6	0
Eisensubstitution	1	0
Metoprolol	1	0
L-Thyroxin	1	0
Hydrochlorothiazid (HCT)	1	0
Raucherinnen (n)	2	1

3.3.2 Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Methyldopa vs. Kontrollen

Die Mittelwerte der Herzzeitintervalle der Fallgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen (vgl. Abb. 3-8).

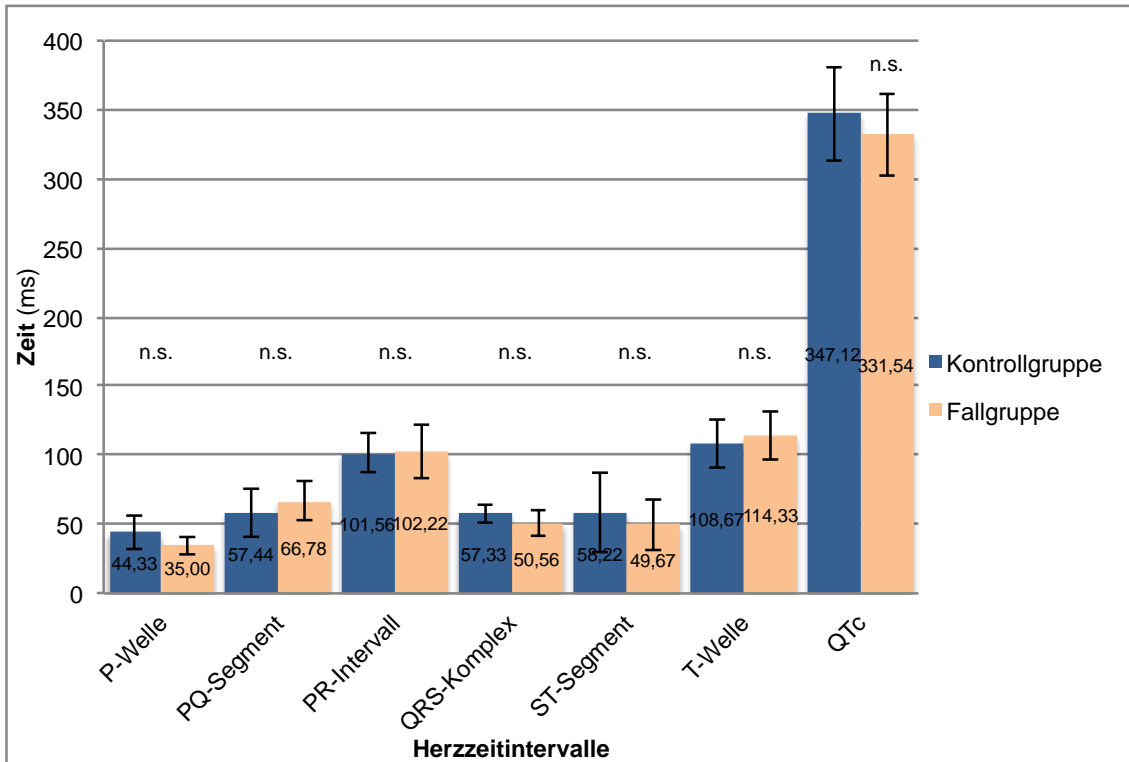


Abb. 3-8 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Methyldopa therapierten Schwangeren und den Kontrollen, analysiert mit ICA

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) zeigten keine signifikanten Unterschiede (n.s.).

3.3.3 Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Methyldopa vs. Kontrollen

Für die Herzfrequenz und ihre Variabilität waren die Unterschiede im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant (vgl. Abb. 3-9).

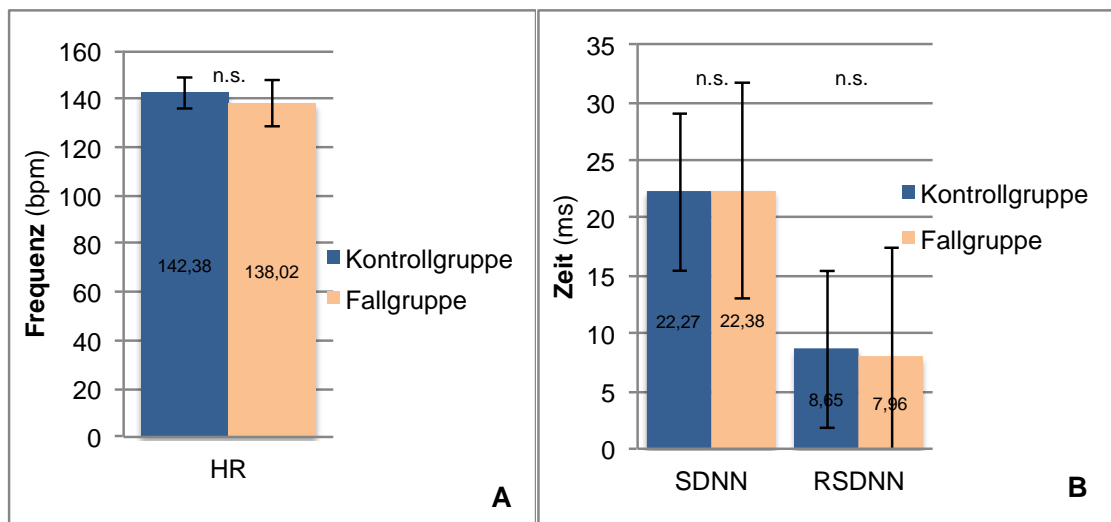


Abb. 3-9 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B) für die Analyse mittels ICA

Bei der Independent Component Analysis (ICA) konnte kein signifikanter Unterschied (n.s.) für die Herzfrequenz (HR) in beats per minute (bpm) oder ihrer Variabilität im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden. (SDNN=standard deviation of normal-to-normal NN, RSDNN=root mean square differences of successive RR-intervall, ms=Millisekunden)

3.4 Subgruppe Nifedipin

3.4.1 Charakterisierung von Fall- und Kontrollgruppen

Die Messungen der mit Nifedipin behandelten Schwangeren konnten mit beiden Auswertungsverfahren analysiert werden. Der Vergleich des Gestationsalters ergab für beide Analyseverfahren keinen signifikanten Unterschied (vgl. Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10). Die Fallzahl durch die Auswertung mit ICA konnte um eine Probandin und damit um eine Messung erhöht werden.

Tabelle 3-9 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Nifedipin, für die Analyse mit Data Editor

SD=Standardabweichung, n=Anzahl der Probandinnen, g=Gramm, mg/d=Milligramm pro Tag, Z.n.=Zustand nach, SGA=small for gestational age, IUGR=intrauterine growth restriction.

Charakteristika	Fallgruppe (n= 12)	Kontrollgruppe (n= 12)
Mittleres Alter der Mutter (SD; Jahre)	31,67 ± 5,45	34,58 ± 4,60
Durchschnittlicher mütterlicher BMI (SD)	24,89 ± 3,78	29,46 ± 5,62
Medianes Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	34 (27-36)	34 (25-36)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	38,64 ± 2,54	39,67 ± 1,37
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	2850,00 ± 638,31	3580,83 ± 469,53
Neonatales Geschlecht (n)		
männlich	7	9
weiblich	5	2
unbekannt	0	1
Neonatales Outcome (n)		
eutroph	8	11
hypotroph	4	0
hypertroph	0	1
Fetale Auffälligkeiten (n)		
SGA	2	0
IUGR	0	0
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
keine	10	9
Z.n. Hypothyreose (in euthyreoter SWL)	0	1
Adipositas	0	1
Protein S Mangel	1	0
Z.n. Leukämie	0	1
Z.n. Parotiskarzinom	1	0
Medikamentöse Therapie (n)		
Nifedipin (durchschnittlich 60mg/d) zur Tokolyse	12	0
Magnesium	12	0
Eisensubstitution	1	0
Folsäuresubstitution	2	0
Progesteron	1	0
Insulin	1	0
Antibiose	2	0
Raucherinnen (n)	1	1

Ergebnisse

Tabelle 3-10 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Nifedipin, für die Analyse mit ICA

SD=Standardabweichung, n=Anzahl der Probandinnen, g=Gramm, mg/d=Milligramm pro Tag, Z.n.=Zustand nach, SGA=small for gestational age, IUGR=intrauterine growth restriction, n=Anzahl der Probandinnen

Charakteristika	Fallgruppe ICA (n= 13)	Kontrollgruppe ICA (n= 13)
Mittleres Alter der Mutter (SD; Jahre)	31,08 ± 5,20	34,69 ± 4,42
Durchschnittlicher mütterlicher BMI (SD)	24,41 ± 3,43	29,86 ± 5,56
Medianes Gestationsalter bei Messung (range; Wochen)	34 (27-36)	34 (25-36)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SD; Wochen)	39,00 ± 2,72	39,62 ± 1,33
Mittleres neonatales Gewicht nach der Geburt (SD; g)	2902,50 ± 703,91	3561,08 ± 455,15
Neonatales Geschlecht (n)		
männlich	8	10
weiblich	5	2
unbekannt	0	1
Neonatales Outcome (n)		
eutroph	9	12
hypotroph	4	0
hypertroph	0	1
Fetale Auffälligkeiten (n)		
SGA	2	0
IUGR	0	0
Relevante Begleiterkrankungen (n)		
keine	11	10
Z.n. Hypothyreose	0	1
Adipositas	0	1
Protein S Mangel	1	0
Z.n. Leukämie	0	1
Z.n. Parotis-Ca	1	0
Medikamentöse Therapie (n)		
Nifedipin (durchschnittlich 60mg/d) zur Tokolyse	13	0
Magnesium	13	0
Eisensubstitution	1	0
Folsäuresubstitution	2	0
Progesteron	1	0
Insulin	1	0
Antibiose	2	0
Raucherinnen (n)	0	2

Für beide Auswertungsverfahren zeigten die Kinder von mit Nifedipin behandelten Schwangeren ein geringeres Geburtsgewicht (vgl. Abb. 3-13).

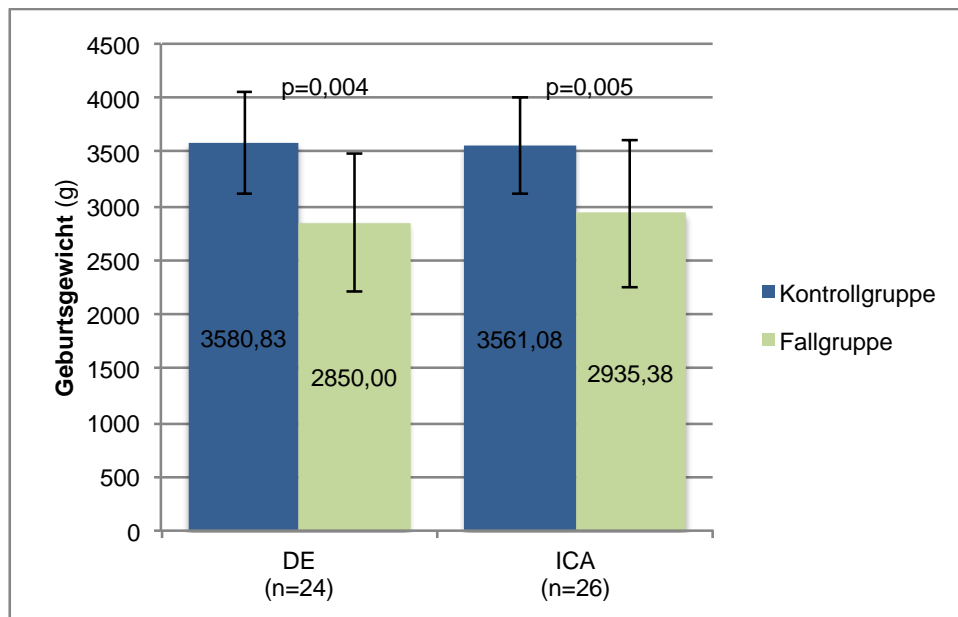


Abb. 3-10 Gegenüberstellung des mittleren Geburtsgewichts der mit Nifedipin behandelten Kohortengruppe im Vergleich zu den Kontrollen für die Analyse mittels DE und ICA

Der Unterschied des Geburtsgewichts in Gramm (g) für die Analyse mittels Data Editor (DE) und Independent Component Analysis (ICA) zeigte einen signifikanten Unterschied ($n_{DE}=24$; $p=0,004$; t-Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS) ($n_{ICA}=26$; $p=0,005$; t-Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS).

3.4.2 Analyse der fetalen Herzzeitintervalle bei Schwangeren unter Nifedipin vs. Kontrollen

Für die Analyse der fetalen Herzzeitintervalle unter mütterlicher Nifedipin-Therapie mit Data Editor ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe (vgl. Abb. 3-11). Die T-Welle konnte mittels Data Editor aufgrund technischer Probleme nicht ausgewertet werden.

Für die Analyse mittels ICA konnte eine signifikante Verkürzung des QRS-Komplexes für Feten unter Nifedipin (Fälle $50,15 \pm 8,16$ ms vs. Kontrollen $59,08 \pm 4,97$ ms; $p=0,003$) gezeigt werden (vgl. Abb. 3-12). Die anderen Herzzeitintervalle zeigten keine signifikante Veränderung im Gruppenvergleich.

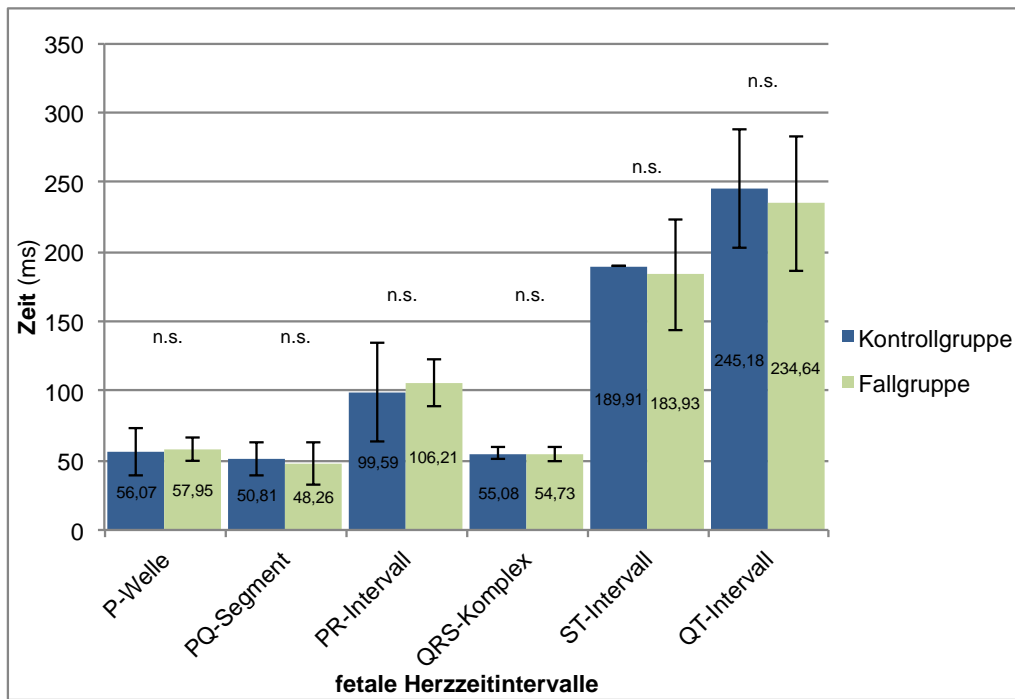


Abb. 3-11 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Nifedipin therapierten Schwangeren und den Kontrollen, analysiert mit Data Editor

Die unterschiedlichen Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigen keinen signifikanten Unterschied (n.s.).

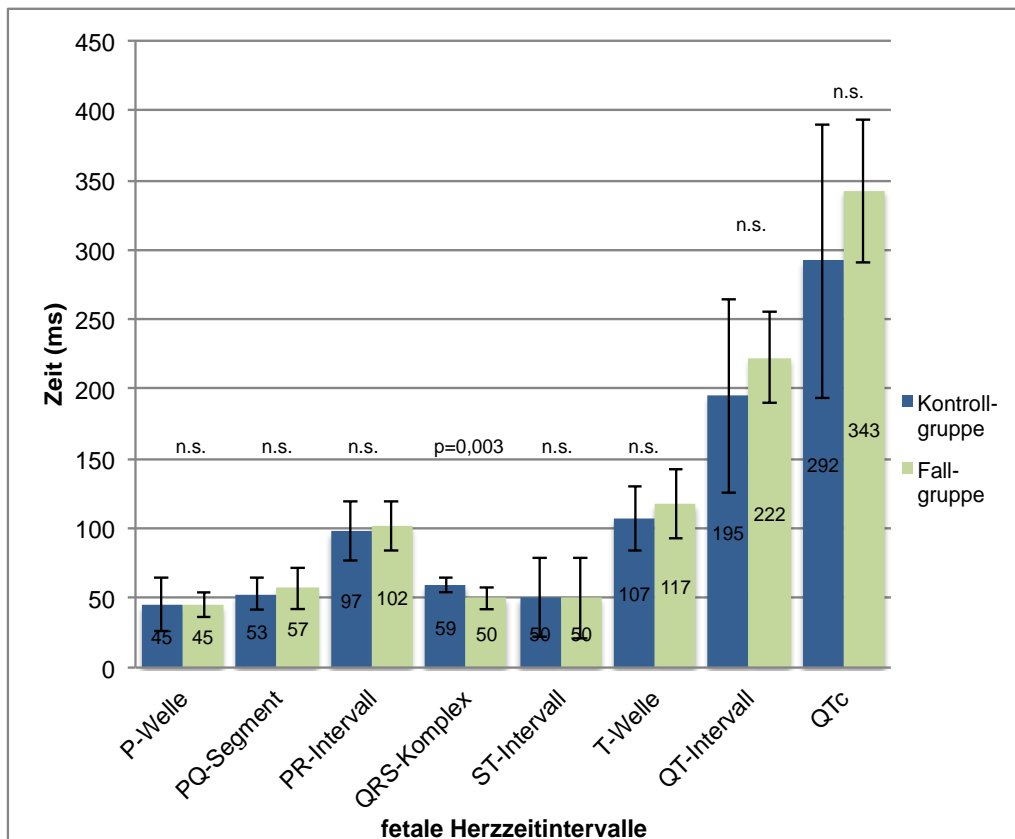


Abb. 3-12 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Nifedipin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA

Für den QRS-Komplex zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe (n=26; p=0,003; t-Test bei unabhängigen Stichproben, SPSS). Die weiteren Herzzeitintervalle in Millisekunden (ms) zeigten keine signifikanten Unterschiede (n.s.).

Der QRS-Komplex ist ein vom fetalen Gewicht abhängiges Herzzeitintervall (vgl. 2.5.1). Daher wurde die Korrelation zwischen der Dauer des QRS-Komplexes und dem Geburtsgewicht betrachtet. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation für die Gesamtpopulation, wenn auch ohne statistische Signifikanz ($n=26$; $r=0,369$; $p=0,064$) (vgl. Abb. 3-13). Um den durch Nifedipin bedingten Effekt auf den QRS-Komplex darzustellen sollte daher ein Einfluss des Geburtsgewichts ausgeschlossen werden. Auch unter Berücksichtigung des Geburtsgewichts blieb jedoch der Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe bestehen ($n=26$; $p=0,016$; vgl. Abb. 3-13).

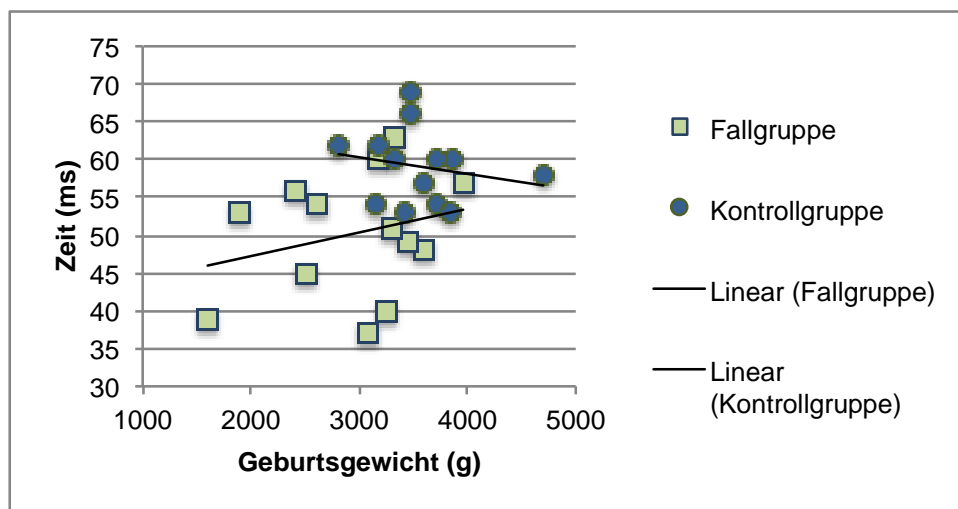


Abb. 3-13 Korrelation zwischen dem QRS-Komplex und dem Geburtsgewicht
 Zwischen dem QRS-Komplex (ms) und dem Geburtsgewicht (g) besteht, verdeutlicht durch die linearen Regressionsgeraden, ein deutlicher Verteilungsunterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe ($n=26$; $r=0,369$; $p=0,064$; Korrelation nach Pearson, SPSS). (ms=Millisekunden, g=Gramm)

Auch das mütterliche Gewicht in Form des BMIs zum Zeitpunkt der Messung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe ($n=26$; $p=0,012$). Der Mittelwert für die Fallgruppe lag bei $24,84 \pm 3,63 \text{ kg/m}^2$, wohingegen der BMI der Kontrollgruppe bei $29,89 \pm 5,59 \text{ kg/m}^2$ lag.

3.4.3 Fetale Herzfrequenz und deren Variabilität bei Schwangeren unter Nifedipin vs. Kontrollen

Für die Herzfrequenz und ihre Variabilität waren die Unterschiede im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppen nicht signifikant (vgl. Abb. 3-14).

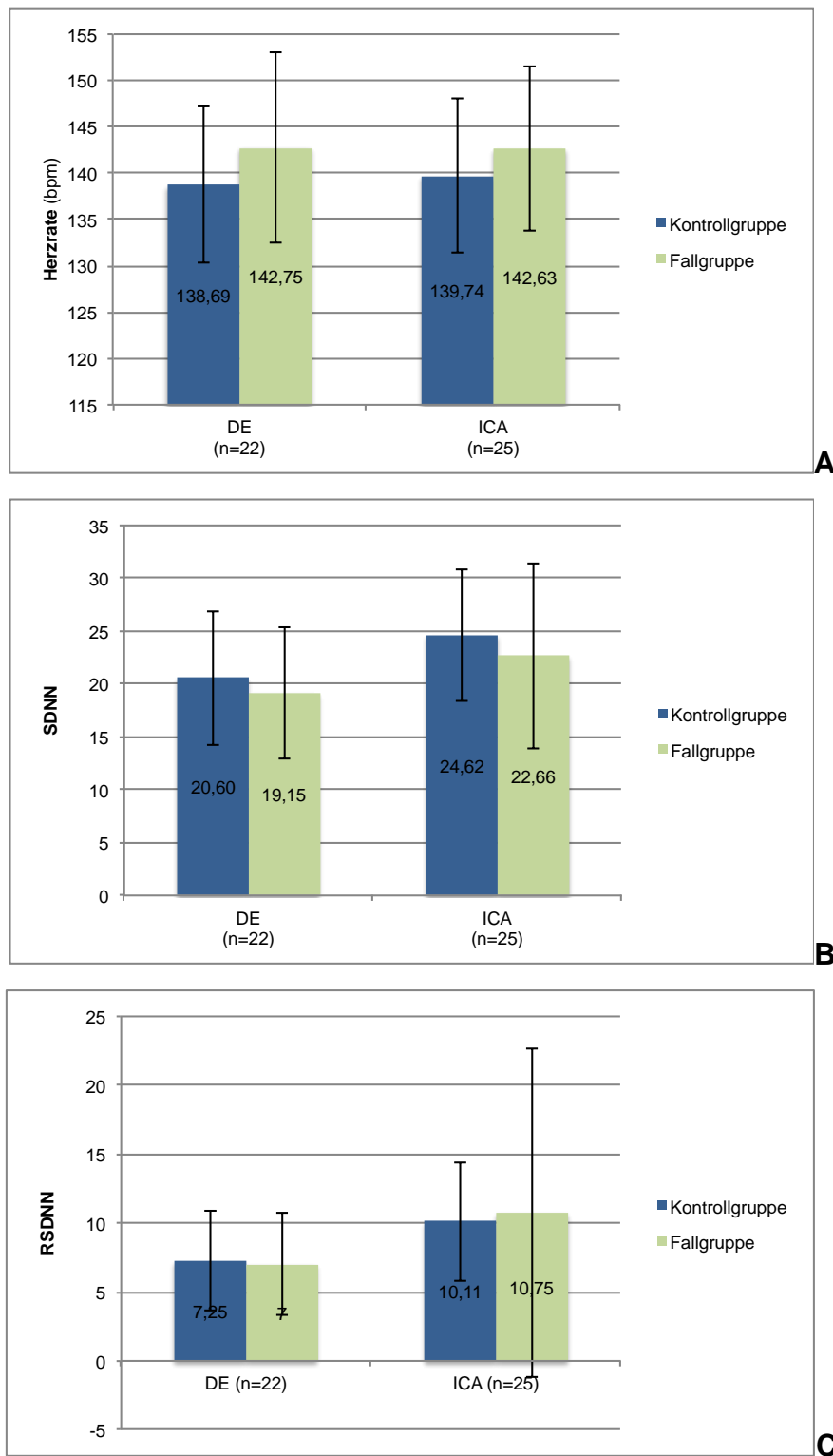


Abb. 3-14 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B, C) für die Analyse mittels DE und ICA

Weder bei der Analyse mittels Data Editor (DE), noch mittels der Independent Component Analysis (ICA) konnte ein signifikanter Unterschied für die Herzfrequenz (HR) in beats per minute (bpm) oder ihrer Variabilität festgestellt werden. (SDNN = standard deviation of normal-to-normal NN, RSDNN = root mean square differences of successive RR-intervall, ms = Millisekunden)

3.5 Zusammenfassung der fetalen Messergebnisse von mit Magnesium, Thyroxin, Methyldopa oder Nifedipin therapierten Schwangeren

Einleitend kann festgehalten werden, dass sich die Mittelwerte aller Herzzeitintervalle in den Referenzbereichen des mittleren Gestationsalters (75; 85) der jeweiligen Studiengruppe befanden.

In der Pilotstudie wie auch innerhalb der Studie mit ICA ergaben sich signifikante Unterschiede beim Vergleich der mit Magnesium behandelten Frauen zu ihren Kontrollen. Diese zeigten sich in beiden Gruppen in einer signifikanten Verlängerung des QRS-Komplexes. Bei der Pilotstudie ergab sich zudem eine signifikante Verkürzung der QTc-Zeit, wohingegen bei der Analyse mittels ICA signifikante Verlängerungen von T-Welle, QT- und QTc-Zeit erhoben werden konnten. Die Herzfrequenzen zeigten keine signifikanten Veränderungen, ihre Variabilität zeigte sich jedoch in der Analyse mittels ICA signifikant vermindert.

Für die mit Thyroxin und Methyldopa in Monotherapie behandelten Frauen ergaben sich im Vergleich zu den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede.

Die statistische Auswertung der mit Nifedipin behandelten Schwangeren zeigte für Data Editor keine signifikanten Unterschiede, bei der Analyse mittels ICA konnte dagegen eine signifikante Verkürzung des QRS-Komplexes im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden.

Tabelle 3-11 Tabellarische Darstellung der Studienergebnisse

ICA = Independent Component Analysis, n = Probandinnenanzahl, SDNN = standard deviation of normal to normal, RSDNN = root mean square differences of successive RR-intervall, n.s. = nicht signifikant, n. b. = nicht bekannt, p = p-Wert des t-Tests, SPSS.

	Magnesium		Thyroxin		Methyldopa		Nifedipin	
	Data Editor	ICA	DataEditor	ICA	Data Editor	ICA	Data Editor	ICA
Probandinnen								
n (Kontrolle) / n (Fall)	31/29	44/55	22/22	23/23	07/07	09/09	12/12	13/13
Herzzeitintervalle								
P-Welle	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
PR-Intervall	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
QRS-Komplex	p=0,004	p=0,048	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	p=0,003
T-Welle	n.s.	p=0,034	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
QT-Intervall	n.b.	p=0,001	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
QTc-Zeit	p=0,035	p=0,002	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.
Herzrate	n.b.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.a.	n.s.
Herzratenvariabilität								
SDNN	n.b.	p=0,032	n.s.	n.s.		n.s.	n.a.	n.s.
RSDNN	n.b.	p=0,047	n.s.	n.s.		n.s.	n.a.	n.s.

4 DISKUSSION

4.1 Vergleich der beiden Auswertungsmethoden zur Erhebung der fetalen Herzzeitintervalle

Alle Messungen in dieser Studie wurden mit zwei unterschiedlichen Auswertungsverfahren analysiert (vgl. 2.4). Bei Verwendung von ICA konnten in jeder Subgruppe insgesamt mehr Messungen ausgewertet sowie Messungen aus früheren Schwangerschaftswochen analysiert werden (vgl. hierzu Abb. 2-2 aus 2.2.3). Dies führte dazu, dass erstmalig auch die Auswirkungen auf die fetalen Herzzeitintervalle der mit Methyldopa therapierten Frauen statistisch analysiert wurden. Die Ergebnisse bestätigten die Arbeit von Stingl et al. (2013) und zeigten, dass ICA ein qualitativ hochwertiges und wertvolles Auswertungsverfahren darstellt.

4.2 Intra- und Interauswertervariabilität

Bereits in vielen anderen Studien wurden Unterschiede in der Reliabilität der unterschiedlichen Herzzeitintervalle beschrieben. So gibt es neben einer generell bestehenden Intra- und Interauswertervariabilität in der Festlegung der Herzzeitintervalle studienübergreifende Probleme mit der Identifikation der unterschiedlichen Herzzeitintervalle. Dies tritt insbesondere bei der Festlegung der T-Welle und der damit verbundenen Berechnungen der ST-Strecke, der QT-Zeit sowie der QTc-Zeit auf. Letztere sind damit im Gegensatz zum klar abzugrenzenden QRS-Komplex oder der P-Welle weniger verlässliche Parameter (75; 91). Diese generell beschriebenen Variabilitäten konnten so auch bei der Erarbeitung dieser Studie erneut festgestellt werden.

4.3 Magnesium

Wie in der Einleitung beschrieben, war für die fetale Herzaktion der mit Magnesium therapierten Schwangeren eine Verlängerung des PR- sowie ST-Intervalls und des QRS-Komplexes (23) erwartet worden. Zudem wurde in der bisherigen Literatur eine stark reduzierte bis fehlende fetale Herzfrequenzvariabilität beschrieben (20; 21).

Die Ergebnisse aus 3.1.2 bestätigen die Hypothese bezüglich einer Verlängerung des QRS-Komplexes. Durch die statistische Korrektur für das Gewicht ließ sich ermitteln, dass dieser Effekt nicht, wie mehrfach in der Literatur beschrie-

ben (75; 90; 91), durch einen Gewichts- beziehungsweise Herzgrößenunterschied bedingt ist. Damit könnte sich die Veränderung auf eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung durch Magnesium zurückführen lassen.

Eine Verlängerung des PR-Intervalls konnte mit keinem Analyseverfahren beobachtet werden. Wie auch die anderen Hypothesen war diese aus einer Beobachtung adulter Probanden abgeleitet worden. Hier muss davon ausgegangen werden, dass andere Effekte möglicherweise protektiv auf den Feten wirken. So könnte dies mit einem anders konfigurierten AV-Knoten in der intrauterinen Entwicklung in Verbindung gebracht und erklärt werden (99).

Bezüglich der Veränderung der QT-Zeit zeigte sich mit der ersten Analysemethode (DE) eine Verkürzung, mit der zweiten Methode (ICA) eine Verlängerung der QT-Zeit. Betont werden muss, dass auch hier die QT-Zeiten alle innerhalb der Referenzwerte des jeweiligen Gestationsalters gemessen wurden. Als Erklärungsansatz der unterschiedlichen Ergebnisse kann sowohl die Intra- als auch Interobservervariabilität herangezogen werden (75; 90; 91). So wurden die Daten für die Pilotstudie mit einem großen Zeitabstand zu der Analyse mittels ICA ausgewertet. Des Weiteren ist gerade die Repolarisation mit den Herzzeitintervallen der T-Welle und der QT-Zeit in der fetalen Magnetokardiografie schwer optisch abzugrenzen (75; 90; 91). Zudem lässt sich die Repolarisation im Analyseverfahren der ICA einfacher optisch festlegen. In der Repolarisationszeit des Signals treten hier weniger Signalstörungen auf. Somit kann das Ende der Repolarisation und damit das Ende der QT-Zeit genauer bestimmt worden sein, was zu einer anderen Einschätzung der QT-Zeit geführt haben könnte. Durch die insgesamt geringere Reliabilität der Repolarisationszeiten wird der Effekt der Veränderung der QT-Zeit und der T-Welle nicht als ein Haupteffekt dieser Arbeit gewertet.

Betrachtet man die fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität bei den mit Magnesium therapierten Schwangeren, so sieht man die in der Hypothese beschriebene Verringerung der Variabilität. Dies könnte mit einer geringeren Reaktionsfähigkeit auf exogene Einflüsse unter einer fetalen Hypermagnesiämie interpretiert werden. Jedoch konkludieren bereits Atkinson et al. (1994), dass diese Veränderungen zwar sichtbar, jedoch nicht klinisch relevant seien (20). Beachtenswert erscheint die Betrachtung einer mütterlichen Magnesiumsubstitution

bei bereits beeinträchtigten Feten. Hier stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche Belastung durch eine verringerte Herzfrequenzvariabilität eine Gefährdung des Feten hervorrufen könnte.

Um die Effekte einer Magnesiumtherapie deutlicher zu sehen, wäre die Beobachtung von Frauen, die Magnesium parenteral erhalten, sinnvoll. Durch eine höhere Serumkonzentration von Magnesium könnten mögliche Auswirkungen auf die fetalen Herzzeitintervalle deutlicher sichtbar werden. Jedoch dürfte es schwierig sein, Schwangere mit einer parenteralen Magnesiumtherapie zu rekrutieren. Die Gründe werden im Folgenden näher beschrieben.

Eine parenterale Magnesiumtherapie wird bei komplikationsreichen Schwangerschaften, beispielsweise mit Frühgeburtsbestrebungen, zur Tokolyse verabreicht und ist Thema vieler Diskussionen. Ebenso ist sie Gegenstand eines Stufenplanverfahrens der Gefahrenstufe II des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Unstrittig ist seine Anwendung nur im Anwendungsgebiet der Präeklampsie und Eklampsie.

4.4 Thyroxin

Wie aus der Einleitung hervorgeht, könnten bei einer möglicherweise therapeutisch entstandenen Hyperthyreose kardiale Veränderungen gesehen werden. Dazu gehören eine Verkürzung der QT- und QTc-Zeit in der Elektrokardiografie (31).

Wie bereits unter 3.2.1 zusammengefasst, beschäftigt sich dieser Teil der Arbeit vor allem mit den Auswirkungen einer L-Thyroxin-Therapie zur Therapie einer Hypothyreose. Die rekrutierten Probandinnen waren während den Messungen durch die regelmäßigen Routineuntersuchungen in der Schwangerschaft zusätzlich in ambulanter Betreuung. Bei fehlender Symptomatik, unauffälligen Untersuchungen und gleichbleibender L-Thyroxin-Dosierung über den Studienzeitraum hinweg wird hier von einer euthyreoten Stoffwechsellage der Mutter ausgegangen.

In beiden Studiengruppen führte Thyroxin nicht zu signifikanten Veränderungen der kardialen Parameter. Somit konnte auch der in adulten, hyperthyreoten Personen beschriebene Effekt einer Verkürzung der QT-Zeit nicht nachgewiesen werden.

Da diese Arbeit nur Probandinnen einschloss, welche Thyroxin bereits vor der Schwangerschaft oder für über einen Monat substituierten (s. 2.2.2), konnten keine Messungen ohne Thyroxin-Substitution erhoben werden. Damit kann diese Arbeit zwar eine normale fetale Herzfrequenz unter Substitution bestätigen, jedoch können keine Rückschlüsse auf den Zustand in einer hypothyreoten Stoffwechsellage gezogen werden.

In weiteren Studien wäre zu überprüfen, inwiefern bei hypo- oder hyperthyreoter Stoffwechsellage der Mutter Auswirkungen auf die Herzaktivität des Feten bestehen.

4.5 Methyldopa

Wie aus der Einleitung hervorgeht, könnte eine mütterliche Methyldopa-Therapie eine verzögerte Leitung durch den fetalen AV-Knoten und eine Verlangsamung seiner Herzfrequenz auftreten (49). Somit sind hier vor allem eine Verkürzung des PR-Intervalls sowie eine Verringerung der Herzfrequenz zu erwarten (vgl. 1.2.3 und 1.4).

Im Vergleich zwischen mit Alpha-Methyldopa therapierten Müttern und ihren Kontrollen wurden jedoch keine derartigen Veränderungen festgestellt.

Jedoch war die Fallzahl bei der Auswertung mit Data Editor zu gering, um statistisch valide Aussagen zu machen. Mit der ICA-Auswertungsmethode konnten zwar mehr Probandinnen ausgewertet werden, eine statistische Aussage war jedoch weiterhin nur eingeschränkt möglich. Außerdem erhielten sechs von 9 Probandinnen zusätzlich Magnesium. Des Weiteren zeigte sich ein signifikant geringeres Geburtsgewicht bei den Fällen. Dies kann durch das Einschließen von SGA- und IUGR-Feten in die Fallgruppe erklärt werden und könnte die Herzzeitintervalle ebenfalls beeinflussen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Beobachtungen dieser Studie durch eine Erhöhung der Fallzahl zu bestätigen wären. Da Methyldopa häufig in der Schwangerschaft eingesetzt wird, wären weiterführende Forschungen in diesem Bereich sinnvoll, um die positiven Untersuchungsergebnisse zu validieren und damit eine sichere Anwendung in der Schwangerschaft zu belegen.

4.6 Nifedipin

Wie aus der Einleitung hervorgeht, sind die direkten, fetalen und kardialen Auswirkungen bei der Betrachtung der mit Nifedipin therapierten Schwangeren bisher nicht Gegenstand aktueller Forschung (vgl. 1.2.4 und 1.4). Somit bleibt zu überprüfen, ob eine Veränderung des QRS-Komplexes mittels fetaler Magnetokardiografie beobachtet werden kann.

Bei der Analyse mittels Data Editor zeigten sich keine Auswirkungen auf die fetale Herzaktivität. Bei der Analyse mittels ICA zeigte sich hingegen bei den mit Nifedipin behandelten Frauen eine signifikante Verkürzung des fetalen QRS-Komplexes auch nach Korrektur des Einflusses des Geburtsgewichtes.

Der momentane Stand der Literatur erlaubt kaum Hypothesen zu Veränderungen der Herzzeitintervalle. Li et al. (1992) zeigten eine Verlängerung des QRS-Komplexes als mögliche Wirkung von Nifedipin (59).

In der vorliegenden Untersuchung muss beachtet werden, dass alle mit Nifedipin behandelten Frauen keine Monotherapie, sondern eine Kombinationstherapie aus Nifedipin und Magnesium erhielten. In der Literatur wird eine medikamentöse Interaktion am Beispiel des Blutdruckverhaltens beschrieben (100). So ist bei einer Kombinationstherapie von Calciumantagonisten und Magnesiumsulfat bei Erwachsenen zu beachten, dass es aufgrund eines Synergismus in seltenen Fällen zu einer abrupten und schweren Hypotonie kommen kann (100). Welche Auswirkung eine Interaktion der beiden Medikamente hat, kann mit diesem Studienkonzept nicht geklärt werden.

Wie bereits in 2.5.2 beschrieben, haben auch andere Faktoren Auswirkungen auf den QRS-Komplex. So können auch Gewichtsunterschiede zwischen Feten durch eine unterschiedliche Herzgröße eine Veränderung des QRS-Komplexes bewirken (91; 92). So war der Geburtsgewichtsunterschied in der Studie mit Nifedipin sehr groß (vgl. 3.4.1.) Nach der Korrektur um das Geburtsgewicht, bleibt die Verkürzung des QRS-Komplexes zwar signifikant, jedoch verringert sich die Signifikanz (vgl. gegensätzliches Verhalten bei der statistischen Betrachtung der Signifikanzen nach Korrektur für das Geburtsgewicht bei Schwangeren unter Magnesiumtherapie).

Zudem sind die Fallzahlen in diesem Teil der Studie geringer und das Ergebnis konnte nur mit einer Methode signifikant dargestellt werden. Möglicherweise ist in diesem Teil der Studie eher von einem Effekt des starken Geburtsgewichtsunterschieds und von einem schwächeren medikamentösen Effekt von Nifedipin direkt auszugehen, obwohl um das Gewicht korrigiert wurde.

Des Weiteren fällt auf, dass auch der mütterliche BMI der Fall- im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ist. Somit sind nicht nur die Feten kleiner, sondern auch die Mütter leichter. Dies könnte durch vermehrte psychische Belastung aufgrund einer problematischeren Schwangerschaft und einer medizinisch indizierten medikamentösen Therapie sowie einer damit verbundenen geringen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft verbunden sein. Diese wiederum kann Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes, vor allem im Bereich der Gewichtsentwicklung, nehmen (101).

Weiterhin sind nicht alle Effekte und Wirkungen von Nifedipin auf das fetale Herz bekannt. Die Wirkung auf Angiotensin II, welches sich im Erwachsenen durch Hemmung der Proliferation von Fibroblasten kardioprotektiv zeigt (56), könnte in der kindlichen Entwicklung Auswirkung auf das Größenwachstum des Herzens haben. So ist bekannt, dass die Organmasse durch die Anzahl der Herzmuskelzellen einen Einfluss auf die Länge des QRS-Komplexes hat. Eine Verlängerung des QRS-Komplexes geht mit Zunahme des Herzgewichtes einher (91; 92). Nifedipin könnte durch eine Angiotensin II vermittelte Reaktion das fetale Herzgewicht reduzieren. Damit wäre die Verkürzung des fetalen QRS-Komplexes eine indirekte Wirkung von Nifedipin bedingt durch die verringerte Herzmasse.

Zusammenfassend konnte hier gezeigt werden, dass Nifedipin Auswirkungen auf die fetalen Herzzeitintervalle hat. Inwiefern dies aber mit einer direkten Wirkung von Nifedipin auf die fetale Herzaktivität zusammenhängt oder andere Ursachen hat muss in weiteren Studien geklärt werden.

4.7 Schlussfolgerung

Aus dieser Arbeit geht zunächst hervor, dass die fetale Magnetokardiografie ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung fetaler Herzaktivität darstellt und neue Auswertungsmethoden eine Verbesserung der Auswertung mit sich bringen.

Des Weiteren wird deutlich, dass eine maternale Medikamentensubstitution Auswirkungen auf die fetale Herzaktivität hat. In der Zusammenschau der Ergebnisse fällt auf, dass unter den Bedingungen dieser Arbeit alle Herzzeitintervalle im Bereich der erwarteten Referenzwerte des entsprechenden Gestationsalters bleiben. Jedoch zeigten sich für einzelne Medikamente, wie Magnesium oder Nifedipin, signifikante Veränderungen, die es in weiteren Studien zu überprüfen gilt. So wurde bei Therapie mit Magnesium eine signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes beobachtet, welche durch eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung erklärt werden könnte. In der Beobachtung der mit Nifedipin therapierten Frauen fiel eine Verkürzung des fetalen QRS-Komplexes auf.

Für weitere Studien sollten Kontrollmessungen nur einmal verwendet werden und nicht mehrfach aus einem „Kontrollenpool“ für andere Subgruppen herangezogen werden. Dadurch kann ein möglicher interner Studien-Bias reduziert werden. Jedoch ist dies in der Praxis aufgrund der hohen Studienkosten pro Messung nicht einfach umzusetzen.

Um besser in klinische Anwendungsgebiete vorzudringen, wäre es sinnvoll, die vorliegende Studie mit einer anderen, preiswerteren Messmethode zu wiederholen. So konnten Wissenschaftler in den USA mit der sog. „Anatomic Magnetometry“ bereits erste Ergebnisse im Bereich der Messung der fetalen Reizleitung im Herzen erzielen (102), die einen geringeren finanziellen Einsatz fordern würde. Ob diese neuen Methoden klinische Screeningmethoden wie die fetale Echokardiografie oder Kardiotokografie je ersetzen werden, bleibt allerdings unklar. Auch das Beobachten durch bereits etablierte klinische Methoden wäre, sofern sich diese verfeinern und weiter entwickeln, ein erster Schritt zur klinischen Anwendbarkeit der neuen Erkenntnisse aus dieser Studie.

Des Weiteren geht aus dieser Studie hervor, dass nicht nur das Gestationsalter einen Einfluss auf die fetalen Herzzeitintervalle hat, sondern auch das fetale Gewicht. Somit sollten die Gruppen nicht nur nach dem Gestationsalter, sondern auch nach dem Gewicht zugeordnet werden. Besonders bedeutend wäre hier das fetale Gewicht zum Zeitpunkt der Messung

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In vielen Schwangerschaften ist eine medikamentöse Therapie aufgrund von Vorerkrankungen der Mutter oder durch Komplikationen in der Schwangerschaft indiziert. So nehmen 80% der Schwangeren mindestens ein Medikament ein (1). Betrachtet man die Rate der bei der Geburt erkennbaren, strukturellen Fehlbildungen, so ist diese bei einer medikamentösen Monotherapie um den Faktor zwei bis drei erhöht (6). Die Auswirkungen auf die fetale Elektrophysiologie ist bisher nicht Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Ziel dieser Beobachtungsstudie ist, mit der neuen Möglichkeit der fetalen Magnetokardiografie durch zwei Auswertungsmethoden die fetale Herzaktivität darzustellen. Zudem sollen mit diesen gewonnenen Daten mögliche Auswirkungen einer maternalen medikamentösen Therapie (unter Magnesium, L-Thyroxin, Methyldopa oder Nifedipin) auf die fetale Herzaktivität beobachtet werden. Genauer werden die Effekte auf die fetalen Herzzeitintervalle, der fetalen Herzfrequenz und ihrer Variabilität überprüft.

Methode: Die fetale Magnetokardiografie zeichnet nicht-invasives fetale Biomagnetfelder auf, in dieser Studie die kardialen fetalen Biomagnetfelder medikamentös therapierter Schwangeren. Je nach medikamentöser Substitution wurden unterschiedliche Gruppen gebildet und mit zwei Analysemethoden (orthogonale Projektion-Data Editor (DE) und Independent Component Analysis (ICA)) ausgewertet. Hierbei wurden die fetalen Herzzeitintervalle und die Herzfrequenz sowie ihre Variabilität erhoben. Passend zum jeweiligen Gestationsalter wurde den Fallmessungen Kontrollmessungen zugeteilt. Anschließend fand eine statistische Auswertung der Daten mittels SPSS Statistics statt.

Ergebnisse: Die Gesamtarbeit beinhaltet eine Pilotstudie über die fetalen Herzzeitintervalle der mit Magnesium therapierten Schwangeren. Hierfür konnten 74 Messungen ($n_{\text{DE-Mg}}=45$, $n_{\text{DE-Kontrolle}}=29$) erhoben und mit DE ausgewertet werden. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes ($n=60$; $p=0,004$; ANCOVA, SPSS). Des Weiteren wurde eine signifikante Verkürzung ($n=60$; $p=0,035$; ANCOVA, SPSS) der QTc-Zeit festgestellt. In der Pilotstudie wurden die Herzfrequenz und ihre Variabilität nicht betrachtet.

Für den 2. Teil der Studie konnten mit DE 74 Probandinnen und mit ICA 149 Probandinnen ausgewertet werden. ($n_{\text{DE-Fälle}}=49$, $n_{\text{DE-Kontrollen}}=25$; n_{ICA}

Fälle = 105, $n_{\text{ICA-Kontrollen}} = 44$). Diese wurden je nach Medikamenteneinnahme in Untergruppen aufgeteilt.

So konnten 55 mit Magnesium therapierte Probandinnen mit 44 Kontrollen mittels ICA verglichen werden. Es zeigte sich nach der Korrektur um das signifikant geringere Geburtsgewicht (Fälle: $3137 \pm 733\text{g}$; Kontrollen: $3433 \pm 393\text{g}$; $p = 0,019$) auch hier eine signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes (Fälle: $56,93 \pm 8,01\text{ ms}$, Kontrollen: $53,91 \pm 6,71\text{ ms}$; $p = 0,021$; ANCOVA). Mit dieser Auswertungsmethode konnte zudem eine Verlängerung der QTc-Zeit (Fälle: $366,39 \pm 48,01$; Kontrollen: $332,97 \pm 56,18$; $p = 0,002$) festgestellt werden. Des Weiteren fällt bei diesen Messungen bei einer Betrachtung der fetalen Herzfrequenz der Fälle ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu ihren Kontrollen auf. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gegenüberstellung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität ($p_{\text{SDNN}} = 0,032$; $p_{\text{rSDNN}} = 0,047$).

Bei der Analyse der mit Thyroxin oder Methyldopa therapierten Schwangeren zu ihren Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der fetalen Herzzeitintervalle oder der Herzfrequenz und ihrer Variabilität.

Im Vergleich von 12 Schwangeren unter Nifedipin vs. Kontrollen zeigten sich mittels DE weder für die fetalen Herzzeitintervalle noch für die Herzfrequenz und ihrer Variabilität signifikante Unterschiede. Jedoch konnte bei der Analyse mittels ICA eine signifikante Verkürzung des QRS-Komplexes (Fälle $50,15 \pm 8,16\text{ ms}$ vs. Kontrollen $59,08 \pm 4,97\text{ ms}$; $p = 0,003$) beobachtet werden. Im Hinblick auf die fetale Herzfrequenz und ihrer Variabilität zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied.

Diskussion und Schlussfolgerung: Aus dieser Arbeit geht hervor, dass die fetale Magnetokardiografie ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung fetaler Herzaktivität darstellt. Zudem konnte gezeigt werden, dass neue Analysemethoden eine Verbesserung der Auswertung mit sich bringen. Darüber hinaus wird deutlich, dass maternale Medikamentensubstitution Auswirkungen auf die fetale Herzaktivität hat. So wurde bei Magnesium eine signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes beobachtet, welche durch eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung erklärt werden könnte. In der Beobachtung der mit Nifedipin therapierten Frauen fiel eine Verkürzung des fetalen QRS-Komplexes auf. Des Weiteren geht aus dieser Studie hervor, dass nicht nur das Gestationsalter einen Einfluss auf fetale Herzzeitintervalle hat, sondern auch das fetale Gewicht. Diese Ergebnisse gilt es in weiteren Studien zu überprüfen und zu validieren.

6 ANHANG

6.1 Formulare der Studie am fMEG-Zentrum

6.1.1 Einwilligungserklärung der Probandin

Einwilligungserklärung

FMEG MESSUNG FETALER HERZ- UND HIRNAKTIVITÄT

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener, Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik der Universität Tübingen,
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/2982246
Prof. Dr. phil. Niels Birbaumer, Institut für medizinische Psychologie,
Gartenstrasse 29, 72074 Tübingen, Tel. 07071/29-74219

Mit dieser Unterschrift bestätige ich,...

- ...dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- ...dass ich darüber aufgeklärt wurde, dass die Untersuchung mit keinen Risiken oder Nebenwirkungen für mich und meinen Fetus verbunden ist.
- ...dass ich freiwillig an der Untersuchung teilnehme und darüber informiert wurde, dass ich meine Teilnahme jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen werden.
- ...dass ich über den Umgang mit personenbezogenen Daten aufgeklärt wurde.
- ...dass ich der Teilnahme an der Studie zustimme.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten ohne Namensnennung auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden) erfolgt.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine bei den Studienleiter vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

(Name der Teilnehmerin / des Teilnehmers)

Tübingen,
(Ort)

(Datum)

(Unterschrift)

Studienleiterin

**6.1.2 Studienprotokoll der Anamnese und Messungen am fMEG-Zentrum
Tübingen**

MESSPROTOKOLL

Medi-Studie (MCG-CTG)

Pat. ID	Untersucher	Datum
Name	Alter	Geburtsdatum
Adresse		
Telefonnummer:		E-mail:
Stationär/ Ambulant	Von außerhalb	Facharzt/-ärztin (Tel.)

Anamnese:

ET:	SSW:	
Wie oft waren sie bisher schwanger - diese SS mit einbezogen?		
Aborte: Anzahl: _____ Wann: _____ SSW _____		
Abtreibungen: Anzahl: _____ Wann: _____ SSW _____		
Geburten: Anzahl: _____		
Wann: _____		
in welcher SSW _____		
Gab es damals Komplikationen, wenn ja welche:		
Haben/Hatten Sie Probleme in dieser Schwangerschaft, welche und wann?		
Was ist das Geschlecht Ihres ungeborenen Kindes?		
Hat Ihr ungeborenes Kind Auffälligkeiten?		
Haben Sie Krankheiten, wenn ja welche:		
Haben Sie gelegentlich Schwindelanfälle oder Bewusstseinsverluste?		
Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen/ Behinderungen?		
Nehmen Sie Medikamente, wenn ja welche:		
Haben Sie eine Allergie:		
Rauchern Sie, wenn ja wieviel pro Tag?	Trinken Sie Alkohol, wieviel Gläser/ was?	
Wieviel wogen Sie am Anfang der SS kg	Wieviel wiegen Sie jetzt? kg	Wie groß sind Sie? cm
Sind/ waren Sie berufstätig, wenn ja als was bis wann?	Welchen Schulabschluss haben Sie?	

Pat.ID: _____ Operator: _____

Sitzung: _____ Datum: _____

1. CTG vor Messung: (20 min)

Baseline	Fluktuation	Oszillation	Fetale Bewegung	Score
spm		spm		
WT	Blutdruck	Puls	Besonderheit	
/30 min				

2. fMKG-Messung der Spontanaktivität (20min):

Sequenz	Paradigma	Dauer der Messung:
MHR	Musik:	Van Nijhuis Score
/min	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	
Kopflokalisation		Sensorendifferenz während Lokalisierung: _____
Vorher: _____ / _____ / _____		Sensorendifferenz während Messung: _____
Nachher: _____ / _____ / _____		
Bewegt in Trial:		
Gesprochen in Trial:		
Bemerkungen:		
Sitzhöhe:		

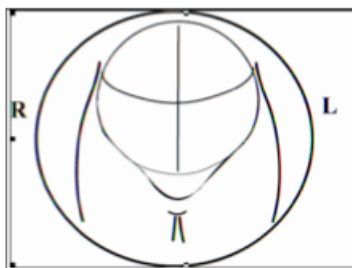
Vor Messung

Distanz zu Bauchwand in cm:
Herz:
Auge:
Ohr (li)
Ohr (re)
Falx cerebri (interthalamisch)
Mütterliche Gewebsschicht:
Bemerkungen:

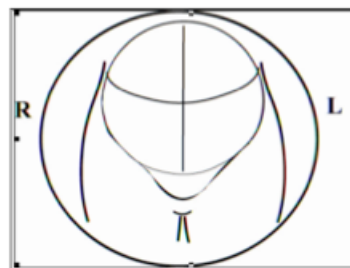
Nach Messung

Distanz zu Bauchwand in cm:
Herz:
Auge:
Ohr (li)
Ohr (re)
Falx cerebri (interthalamisch)
Mütterliche Gewebsschicht:
Bemerkungen:

Fetale Position:



Fetale Position



6.1.3 Erhebung des neonatalen Outcomes durch die Probandin

Liebe Studienteilnehmerin,

um unsere Studie abzuschließen, sind wir auch daran interessiert wann und wie ihr Kind zu Welt kam.

Deshalb würden wir uns sehr freuen, wenn Sie uns die folgenden Kindsangaben mitteilen könnten

- per Telefon (07071-2987658),
- per Fax (07071-29-4573)
- per E-mail an magdalene.weiss@med.uni-tuebingen.de

Die benötigten Kindsdaten finden Sie beispielsweise in Ihrem Mutterpaß bei den Geburtsdaten.

Mütterliche Daten:

Studie:

Name:

Kindliche Geburtsdaten:

Name des Kindes: _____

Geburtsdatum: _____

Geburtsmodus: vaginal Saugglocke Zange Kaiserschnitt

Grund für Saugglocke/Zange/Kaiserschnitt: _____

Geschlecht: Mädchen Junge

Kindsgewicht: _____

Kindslänge: _____

Schwangerschaftswoche: _____

Kopfumfang: _____

Nabelschnur-pH: _____

APGAR-Werte: _____ / _____ / _____

Vielen Dank !

Wir wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute für den Start ins gemeinsame Leben.

Ihr fMEG-Team

6.2 Parameter der Messverfahren

6.2.1 Parameter der Ultraschalluntersuchung

- Untersuchungsbedingungen (gut, ausreichend, mäßig, schlecht, ungenügend)
- Biparietaler Durchmesser (BPD) in mm und Perzentile des BPD
- Frontookzipitaler Durchmesser (FOD) in mm und Perzentile des FOD
- Kopfumfang (KU) in mm und Perzentile des KU
- Abdomen-Transversaldurchmesser (ATD) in mm und Perzentile des ATD
- Abdomen-Sagittaldurchmesser (ASD) in mm und Perzentile des ASD
- Abdomenumfang (AU) in mm und Perzentile AU
- Quotient Kopf/Abdomen (KU/AU) und Perzentile des KU/AU-Quotienten
- Femurlänge (FL) in mm und Perzentile FL
- Fetales Schätzwicht in g und Perzentile des fetalen Schätzwicht
- Fruchtwassermenge
- Beurteilung des Fruchtwassers (unauffällig, untere Norm obere Norm, Oligohydramnion, Anhydramnion, Polyhydramnion)

6.2.2 Parameter aus der Kardiotokografie

- Grundfrequenz
- Oszillation
- Bandbreite
- Akzeleration
- Dezeleration
- End-Score (max. 12)
- Fetale Bewegung
- Wehentätigkeit pro 20 min

6.3 Detaillierte Beschreibung der Extraktion des fetalen Magnetokardiogramms mittels Data Editor

Zu Beginn der Auswertung wurden die Rohdaten mit einem Bandpassfilter (Frequenzbereich 1 Hz bis 100 Hz) bearbeitet. Dieser filtert niederfrequente Störsignale, wie beispielsweise mütterliche (Atem-)Bewegungen, heraus (vgl. Abb. 6-1). Die Parameter wurden 2012 durch eine ebenfalls am fMEG-Zentrum Tübingen durchgeführte Studie als Standard definiert (103). Zusätzlich wurde der Gleichspannungsoffset (DC-Offset) entfernt, was für eine Angleichung der Basislinien aller Kanäle über den gesamten Datensatz sorgt.

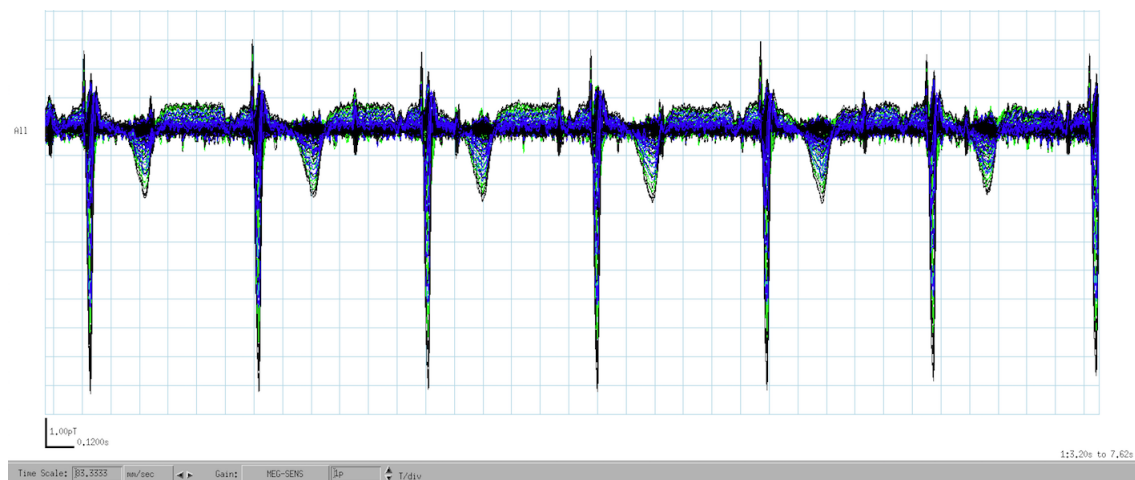


Abb. 6-1 Magnetokardiogramm nach dem Bandpassfilter

Abgebildet ist der Rohdatensatz des mütterlichen sowie des fetalen Magnetokardiogramms nach Bearbeitung mit dem Bandpassfilter. Dies ist insgesamt über 7,62 s (Sekunden) (x-Achse) und mit einer Signalstärke von 1 pT/div aufgetragen. (Laufzeit: 83 mm/sec)

Anschließend wurde aus den gefilterten Rohdaten die mütterliche Herzaktivität (mMKG) ermittelt und durch eine Subtraktion aus dem neuen Datensatz entfernt. Entscheidend hierfür ist, dass die mütterliche Herzaktivität auf Grund der geringeren Frequenz, der größeren Stärke/Amplitude, der größeren Organmasse und der Morphologie des QRS-Komplexes verifiziert und deutlich von der fetalen Aktivität (fMKG) unterschieden werden kann. Manuell wurde ein QRS-Komplex als Signalvektor markiert, welcher Repräsentant für die mütterliche Herzaktivität ist. Aufgrund dieser Vorlage wurden alle weiteren im Datensatz vorhandenen mütterlichen QRS-Komplexe mit einem Korrelationskoeffizienten von $\geq 0,95$ multidimensional gematcht, gemittelt und anschließend extrahiert. Mit einem Schwellenwert von 350 fT wurden das Magnetfeld um die Markierung

des mütterlichen QRS-Komplex und damit die gesamte mütterliche Herzaktivität entfernt (vgl. Abb. 6-2).

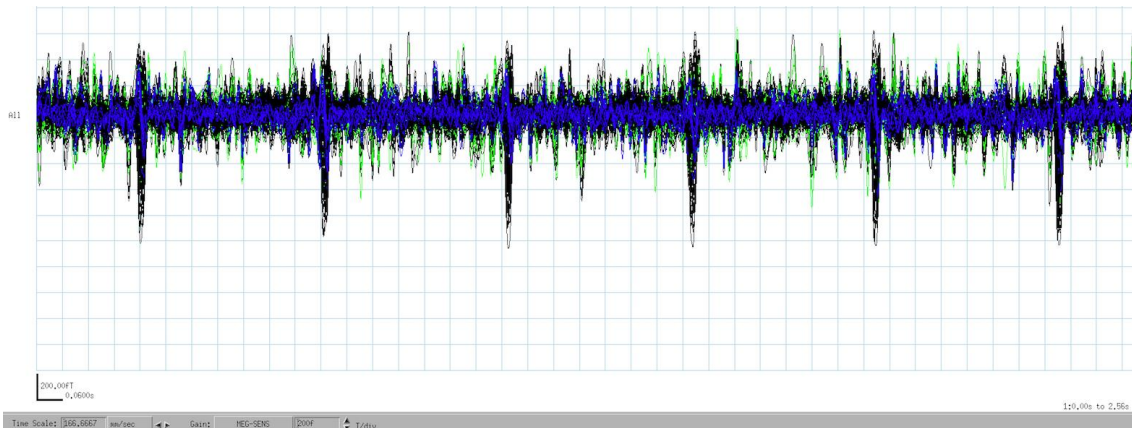


Abb. 6-2 Magnetokardiogramm nach der Entfernung der maternalen Herzaktivität
Das hier abgebildete fetale Magnetokardiogramm mit Störfrequenzen ist über insgesamt 2,56 Sekunden (x-Achse) und mit der Signalstärke von 200fT/div aufgetragen. (Laufzeit: 167 mm/sec)

Um die Störsignale weiter zu reduzieren, wurde ein neuer Datensatz erstellt, welcher ausschließlich Störsignale beinhaltet. Hierfür wurde ein QRS-Komplex manuell markiert, welcher der fetalen Herzaktivität (fMKG) zugeordnet wird. Mit der gleichen Vorgehensweise (s.o.) wurde durch Extraktion ein neuer Datensatz erzeugt. Allein der Schwellenwert wurde auf 250fT reduziert. In dem erstellten Datensatz waren nun nur noch die Störgeräusche enthalten (vgl. Abb. 6-3).

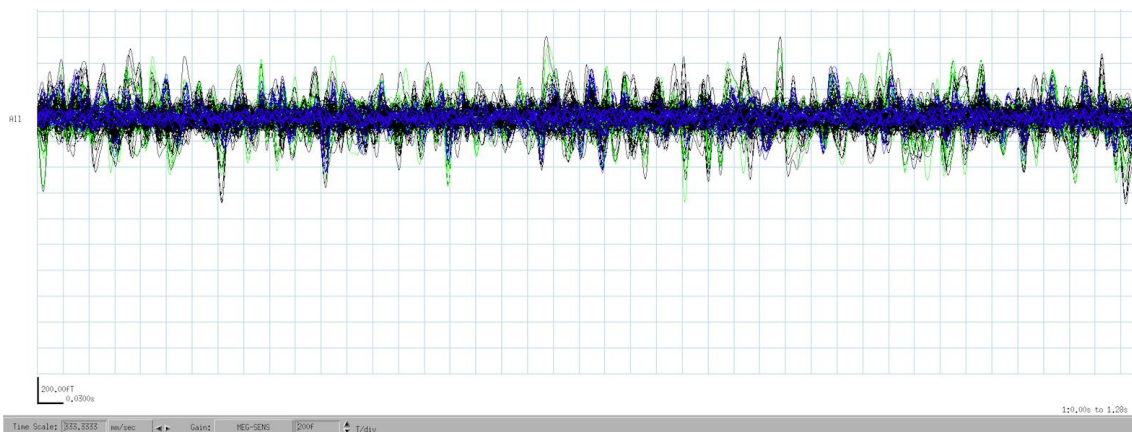


Abb. 6-3 Magnetogramm nach der Entfernung der fetalen Herzaktivität
Die hier abgebildeten Störfrequenzen sind über insgesamt 1,28 sec (Sekunden) (x-Achse) und mit einer Signalstärke von 200fT/div aufgetragen. (Laufzeit: 333 mm/sec)

Dieser Störsignal-Datensatz wurde von dem Datensatz, welcher nach dem Entfernen des mMKG entstand, subtrahiert. Der nun neu entstandene Datensatz enthält nun nur noch die fetale Herzaktivität (vgl. Abb. 6-4). Mit einer deutlich

erhöhten „signal to noise-ratio“ kann er als Rhythmusstreifen dienen und ist mit einem aus dem EKG entstandenen Rhythmusstreifen vergleichbar. Aus diesem Datensatz können das RR-Intervall bestimmt und ein grober Überblick über die Herzfrequenz gewonnen werden.

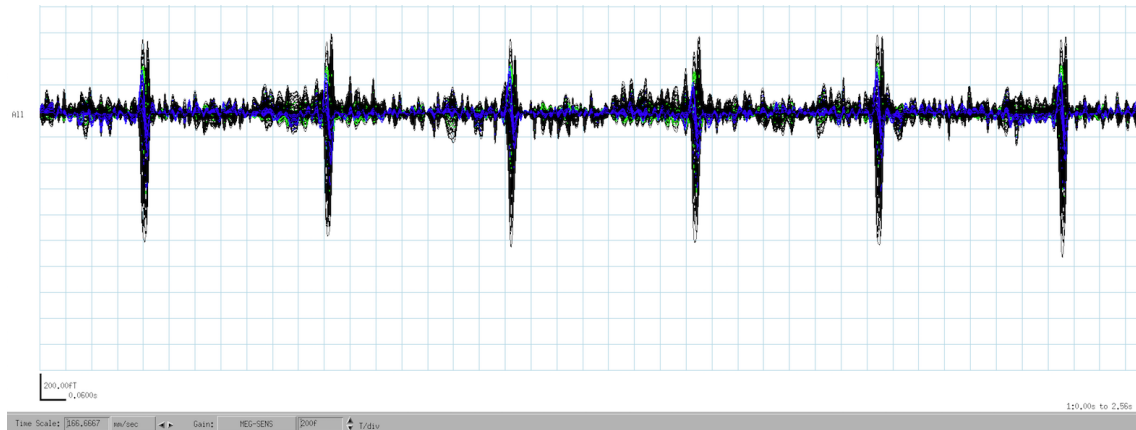


Abb. 6-4 fetales Magnetokardiogramm, dargestellt als Rhythmusstreifen

Abbildung wurde durch die Entfernung der Störfrequenzen (Abb.2-3) aus dem Magnetokardiogramm nach Entfernung der maternalen Herzaktivität generiert (s. Abb. 2-2). Die hier abgebildete fetale Herzaktivität ist über insgesamt 2,56sec (Sekunden) (x-Achse) und mit der Signalstärke von 200fT/div aufgetragen (Laufzeit: 167 mm/sec).

Die Beurteilung der fetalen Herzzeitintervalle kann nicht direkt aus dem Datensatz erfolgen. Hierzu müssen alle R-Zacken aus dem Datensatz extrahiert und ein Mittelwert darüber gebildet werden. Dafür muss ein Zeitabschnitt 0,3 ms vor bis 0,5 ms nach einer R-Zacke ausgewählt werden. Der neu entstandene Datensatz wird als „average“ bezeichnet. Die aufgeführten Schritte wurden unter Betrachtung und Behandlung aller Sensor-Kanäle durchgeführt. In den weiteren Schritten wurden die acht stärksten Sensoren über der R-Zacke ausgewählt (vgl. Abb. 6-5)

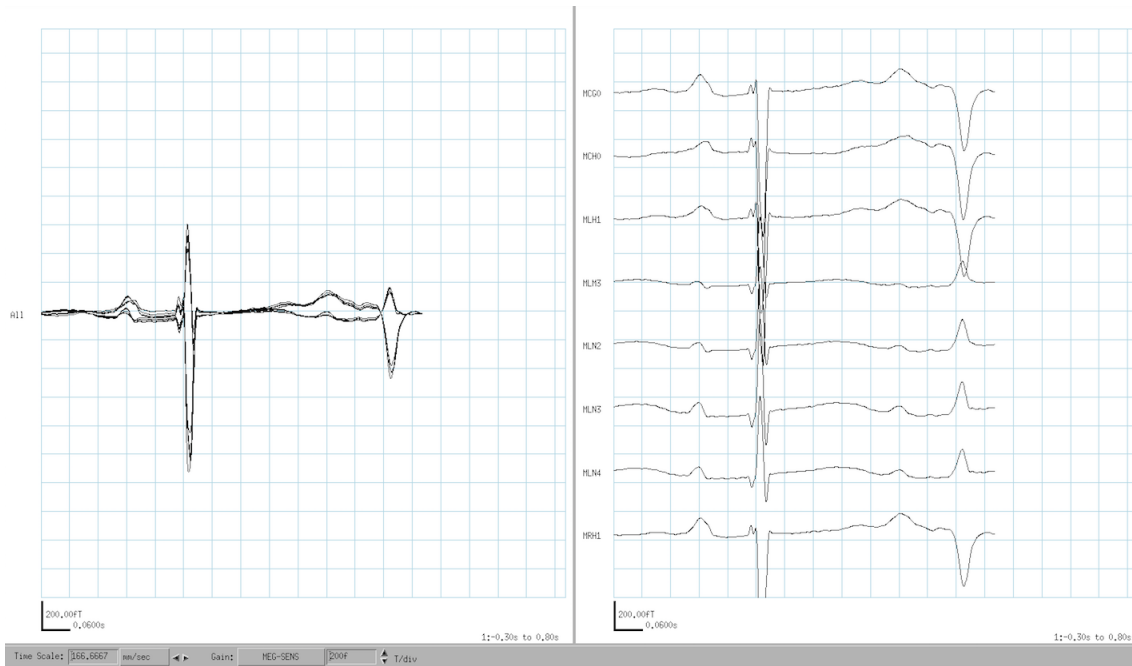


Abb. 6-5 Average der fetalen Herzaktivität

Die acht besten Kanäle im „overlay“ (links) sowie in der „single“ Darstellung (rechts). Die hier dargestellte fetale Herzaktivität (links und rechts) ist über insgesamt 0,80 sec (Sekunden) (x-Achse) und mit der Signalstärke von 200 fT/div aufgetragen. (Laufzeit: 167 mm/sec)

Aus dieser Darstellung können visuell, nach festgelegten Kriterien anhand bereits etablierter Standards, die kardialen Herzzeitintervalle (s. auch 2.5.1) bestimmt und der Datensatz somit ausgewertet werden.

Die Herzfrequenz kann durch die manuelle Bestimmung der R-Zacke ermittelt werden. Dies gilt auch für die Parameter der Herzfrequenzvariabilität.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT (2006) Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 113(5):559-568, doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00927.x
2. Rasmussen T, Stene LC, Samuelsen SO, Cinek O, Wetlesen T, Torjesen PA, Ronningen KS (2009) Maternal BMI before pregnancy, maternal weight gain during pregnancy, and risk of persistent positivity for multiple diabetes-associated autoantibodies in children with the high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Care* 32(10):1904-1906, doi:10.2337/dc09-0663
3. Hytten FE, Robertson EG (1971) Maternal water metabolism in pregnancy. *Proc R Soc Med* 64(10):1072
4. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, De Lorenzo A, Arduini D (2003) Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetol* 40 Suppl 1:225-232, doi:10.1007/s00592-003-0072-4
5. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S (2011) How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 72(3):394-401, doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x
6. Schaefer C, Weber-Schoendorfer C (2014) Problematische Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt*, Hans Marseille Verlag GmbH München: 197-208)
7. Moore KL, Persaud TVN (2007) Embryologie Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. München: 595 (574) ISBN: 978-3-437-41112-0
8. Olesen C, Sondergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Euro MAPG (2001) Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 12(5):497-501
9. Aikawa JK (1978) Biochemistry and physiology of magnesium. *World Rev Nutr Diet* 28:112-142
10. Magnesium Verla i.v./i.m. Fachinformation (Stand: 06/2008) Verla-Pharm Arzneimittel T, Zulassungsnummer: 6182797.00.00
11. Kurzel RB (1991) Serum magnesium levels in pregnancy and preterm labor. *Am J Perinatol* 8(2):119-127, doi:10.1055/s-2007-999359
12. Seydoux J, Girardin E, Paunier L, Beguin F (1992) Serum and intracellular magnesium during normal pregnancy and in patients with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 99(3):207-211
13. Von Mandach U (1992) Orales Magnesium in der Schwangerschaft? *pharma-kritik* 14/21:83-84
14. Skajaa K, Dorup I, Sandstrom BM (1991) Magnesium intake and status and pregnancy outcome in a Danish population. *Br J Obstet Gynaecol* 98(9):919-928
15. Makrides M, Crowther CA (2012) Magnesium supplementation in pregnancy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 1(10):42, doi:10.1002/14651858.CD000937

16. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A (2003) Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends? *Magnes Res* 16(3):218-233
17. Durlach J (2004) New data on the importance of gestational Mg deficiency. *J Am Coll Nutr* 23(6):694-700
18. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guiet-Bara A (2002) Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form. *Magnes Res* 15(3-4):269-278
19. Karow T, Lang-Roth R (2014) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2014*. S, Pulheim: 1292 (
20. Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ, Jr. (1994) The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol* 83(6):967-970
21. Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG (2012) Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 119(6):1129-1136, doi:10.1097/AOG.0b013e318257181e
22. Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R (2001) Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol* 25(5):316-340
23. Gertsch M, Fässler B, Steinbeck G (2008) *Das EKG: Auf einen Blick und im Detail*. Springer, 638 (ISBN: 9783540791218
24. Harker HE, Majcher TA (2000) Hypermagnesemia in a pediatric patient. *Anesth Analg* 91(5):1160-1162
25. Kutsal E, Aydemir C, Eldes N, Demirel F, Polat R, Taspnar O, Kulah E (2007) Severe hypermagnesemia as a result of excessive cathartic ingestion in a child without renal failure. *Pediatr Emerg Care* 23(8):570-572, doi:10.1097/PEC.0b013e31812eef1c
26. Moore KL, Persaud TVN (2007) Hals- und Gesichtsentwicklung (Kapitel 10). In: Urban&Fischer E (ed) *Embryologie Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*, vol 5. München: Number of 595 (595) ISBN: 978-3-437-41112-0
27. Endocrine S, American Association of Clinical E, Asia, Oceania Thyroid A, American Thyroid A, European Thyroid A, Latin American Thyroid A (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Thyroid* 17(11):1159-1167, doi:10.1089/thy.2007.1523
28. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinioer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 Suppl):S1-47, doi:10.1210/jc.2007-0141
29. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH (2002) Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10):4662-4666, doi:10.1210/jc.2002-020493
30. Yamanaka S, Kumon Y, Matsumura Y, Kamioka M, Takeuchi H, Sugiura T (2010) Link between pericardial effusion and attenuation of QRS voltage in patients with hypothyroidism. *Cardiology* 116(1):32-36, doi:10.1159/000313464

-
31. Kweon KH, Park BH, Cho CG (2007) The effects of L-thyroxine treatment on QT dispersion in primary hypothyroidism. *J Korean Med Sci* 22(1):114-116
 32. Celik A, Aytan P, Dursun H, Koc F, Ozbek K, Sagcan M, Kadi H, Ceyhan K, Onalan O, Onrat E (2011) Heart rate variability and heart rate turbulence in hypothyroidism before and after treatment. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 16(4):344-350, doi:10.1111/j.1542-474X.2011.00461.x
 33. Glinoe D (2003) Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13 Suppl A:S45-54
 34. Thyronajod® 50,75,100,125,160 Hennig Fachinformation (10/2013) GmbH HBA, Zulassungsnummer: 27556.00.00
 35. Grigoriu C, Cezar C, Grigoras M, Horhoianu I, Parau C, Virtej P, Lungu A, Horhoianu V, Poiana C (2008) Management of hyperthyroidism in pregnancy. *J Med Life* 1(4):390-396
 36. Ker J (2012) Thyroxine and cardiac electrophysiology-a forgotten physiological duo? *Thyroid Res* 5(1):8, doi:10.1186/1756-6614-5-8
 37. Brown CM, Garovic VD (2014) Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs* 74(3):283-296, doi:10.1007/s40265-014-0187-7
 38. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (2008), Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft, AWMF Register-Nr. 046/001; 121
 39. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD (1990) A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162(4):960-966; discussion 966-967
 40. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B (1997) Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 74(2):221-258
 41. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW (1982) Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1(8273):647-649
 42. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (12/2013), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., AWMF Register-Nr. 015/018 (Klasse: S1); 36
 43. Dopegyt ® - Tabletten Fachinformation (Stand: 12/2011) UCB Pharma GmbH M, Zulassungsnummer: 3001951.00.00
 44. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J (1977) Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol* 84(6):419-426
 45. de Swiet M (2000) Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 355(9198):81-82, doi:10.1016/s0140-6736(99)00288-3
 46. de Jonge L, Zetstra-van der Woude PA, Bos HJ, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK (2013) Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection. *Drug Saf* 36(11):1069-1078, doi:10.1007/s40264-013-0082-2
 47. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C (2017) Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension* 70(1):201-208, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110
-

48. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E (2008) Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One* 3(7):e2766, doi:10.1371/journal.pone.0002766
49. Gould L, Reddy R, Singh BK (1979) Electrophysiologic properties of methyl dopa in man. *Chest* 76(3):310-333
50. Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH (2014) Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 32(3):454-463, doi:10.1097/hjh.000000000000069
51. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B (2003) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43(3):192-198
52. Jaju PB, Dhabadi VB (2011) Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor and analysis of side effects. *J Obstet Gynaecol India* 61(5):534-537, doi:10.1007/s13224-011-0083-y
53. Nifedipin Sandoz ® 40 mg Retardtabletten Fachinformation (Stand: 05/2008) Sandoz Pharmaceuticals GmbH H, Zulassungsnummer: 13190.00.00
54. Manninen AK, Juhakoski A (1991) Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res* 11(5):231-236
55. de Heus R, Mulder EJ, Visser GH (2010) Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? *Int J Womens Health* 2:137-142
56. Jia Y, Xu J, Yu Y, Guo J, Liu P, Chen S, Jiang J (2013) Nifedipine inhibits angiotensin II-induced cardiac fibrosis via downregulating Nox4-derived ROS generation and suppressing ERK1/2, JNK signaling pathways. *Pharmazie* 68(6):435-441
57. Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, Borg TK, Baudino TA (2007) Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(3):H1883-1891, doi:10.1152/ajpheart.00514.2007
58. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R (2010) The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol* 225(3):631-637, doi:10.1002/jcp.22322
59. Li P, Benitez J, Roden D, Branch RA (1992) Angiotensin II facilitates tricyclic antidepressant-induced changes in QRS-duration in the rat. *J Toxicol Clin Toxicol* 30(1):83-98
60. Moore KL, Persaud TVN (2007) Herz-Kreislaufsystem (Kapitel 14). In: Urban&Fischer E (ed) *Embryologie Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*, vol 5. München: Number of 595 (595) ISBN: 978-3-437-41112-0
61. Kleinman CS, Donnerstein RL, Jaffe CC, DeVore GR, Weinstein EM, Lynch DC, Talner NS, Berkowitz RL, Hobbins JC (1983) Fetal echocardiography. A tool for evaluation of in utero cardiac arrhythmias and monitoring of in utero therapy: analysis of 71 patients. *Am J Cardiol* 51(2):237-243
62. Berg C, Geipel A, Gembruch U (2007) Der Vier-Kammer-Blick in der fetalen Echokardiografie. *Ultraschall in Med* 28(02):132-157, doi:10.1055/s-2007-963085

-
63. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H (2012) Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 32(1-2):109-115, doi:10.1159/000331399
 64. Pasquini L, Seale AN, Belmar C, Oseku-Afful S, Thomas MJ, Taylor MJ, Roughton M, Gardiner HM (2007) PR interval: a comparison of electrical and mechanical methods in the fetus. *Early Hum Dev* 83(4):231-237, doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.05.020
 65. Chaoui R (2003) The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(1):3-10, doi:10.1002/uog.187
 66. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58(6):1072-1083
 67. Goeschen K, Koepcke E (2003) Technik der Kardiotokographie. In: Verlag GT (ed) *Kardiotokographie - Praxis*, vol 6. Stuttgart: Number of 46ff (46ff) ISBN: 9783135912066
 68. Solum T (1980) A comparison of the three methods for external fetal cardiography. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 59(2):123-126
 69. Seliger G, Seeger S (2012) Fetale Überwachung durch nichtinvasives fetales Langzeit-EKG/CTG (MONICA AN24™) Klinische Diagnose-Routinen/Detektionsraten nach Entwicklung neuer EKG-Gel-Elektroden. *Z Geburtshilfe Neonatol* 216(02):P57, doi:10.1055/s-0032-1309149
 70. Reinhard J, Hayes-Gill BR, Schiermeier S, Hatzmann W, Herrmann E, Heinrich TM, Louwen F (2012) Intrapartum signal quality with external fetal heart rate monitoring: a two way trial of external Doppler CTG ultrasound and the abdominal fetal electrocardiogram. *Arch Gynecol Obstet* 286(5):1103-1107, doi:10.1007/s00404-012-2413-4
 71. Strasburger JF, Cheulkar B, Wakai RT (2008) Magnetocardiography for fetal arrhythmias. *Heart Rhythm* 5(7):1073-1076, doi:10.1016/j.hrthm.2008.02.035
 72. Singh G, Archana G (2008) Unraveling the mystery of vernix caseosa. *Indian J Dermatol* 53(2):54-60, doi:10.4103/0019-5154.41645
 73. Wakai RT, Lenge JM, Leuthold AC (2000) Transmission of electric and magnetic foetal cardiac signals in a case of ectopia cordis: the dominant role of the vernix. caseosa. *Phys Med Biol* 45(7):1989-1995
 74. Grimm B, Haueisen J, Huotilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, Peters MJ, Schleussner E, Schneider U (2003) Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 26(11):2121-2126
 75. Van Leeuwen P, Lange S, Klein A, Geue D, Gronemeyer DH (2004) Dependency of magnetocardiographically determined fetal cardiac time intervals on gestational age, gender and postnatal biometrics in healthy pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 4(1):6, doi:10.1186/1471-2393-4-6
 76. Preissl H, Lowery CL, Eswaran H (2004) Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Exp Neurol* 190 Suppl 1:S28-36, doi:10.1016/j.expneurol.2004.06.016
-

77. Zhao H, Chen M, Van Veen BD, Strasburger JF, Wakai RT (2007) Simultaneous fetal magnetocardiography and ultrasound/Doppler imaging. *IEEE Trans Biomed Eng* 54(6 Pt 2):1167-1171, doi:10.1109/TBME.2006.889198
78. Zhao H, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT (2006) Fetal cardiac repolarization abnormalities. *Am J Cardiol* 98(4):491-496, doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.026
79. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkotter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Rasenack R, Schafer T, Vetter K, Wahn U, Weissenborn A, Wockel A (2014) German National Consensus Recommendations on Nutrition and Lifestyle in Pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab* 63(4):311-322, doi:10.1159/000358398
80. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP (2010) Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 10.1002/14651858.CD007950.pub2(10):CD007950, doi:10.1002/14651858.CD007950.pub2
81. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE (2012) Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004736, doi:10.1002/14651858.CD004736.pub4
82. Robinson SE, Burbank MB, Fife AA, Haid G, Kubik PR, Sekachev I, Taylor B, Tillotson M, Vrba J, Wong G, Lowery CL, Eswaran H, Wilson JD, Murphy P, Preissl H (2000) A biomagnetic instrument for human reproductive assessment. *Biomag*:919-922
83. Preissl H, Lowery CL, Eswaran H (2005) Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *Int Rev Neurobiol* 68:1-23, doi:10.1016/S0074-7742(05)68001-4
84. McCubbin J, Robinson SE, Cropp R, Moiseev A, Vrba J, Murphy P, Preissl H, Eswaran H (2006) Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng* 53(8):1720-1724, doi:10.1109/TBME.2006.876619
85. Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kaehler C, Horigome H, Shigemitsu S, Peters MJ (2002) Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *BJOG* 109(11):1235-1243
86. 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. *J Perinat Med* 41(6):725-734, doi:10.1515/jpm-2013-0031
87. Jung TP, Makeig S, McKeown MJ, Bell AJ, Lee TW, Sejnowski TJ (2001) Imaging Brain Dynamics Using Independent Component Analysis. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng* 89(7):1107-1122, doi:10.1109/5.939827
88. Comani S, Mantini D, Pennesi P, Lagatta A, Cancellieri G (2004) Independent component analysis: fetal signal reconstruction from magnetocardiographic recordings. *Comput Methods Programs Biomed* 75(2):163-177, doi:10.1016/j.cmpb.2003.12.005
89. Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G (1994) Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *Br J Obstet Gynaecol* 101(10):866-870

-
90. Van Leeuwen P, Beuvink Y, Lange S, Klein A, Geue D, Gronemeyer D (2004) Assessment of fetal growth on the basis of signal strength in fetal magnetocardiography. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004:47
 91. Van Leeuwen P (2004) Fetal magnetocardiography: time intervals and heart rate variability. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004:46
 92. Dawes GS (1968) Sudden death in babies: physiology of the fetus and newborn. *Am J Cardiol* 22(4):469-478
 93. Brambati B, Pardi G (1980) The intraventricular conduction time of fetal heart in uncomplicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 87(11):941-948
 94. Hon EH, Lee ST (1963) Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 87:814-826
 95. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ (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. *Eur Heart J* 17(3):354-381
 96. Drogtop AP, Ubels R, Nijhuis JG (1990) The association between fetal body movements, eye movements and heart rate patterns in pregnancies between 25 and 30 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 23(1):67-73
 97. Fedorkow DM, Stewart TJ, Parboosingh J (1989) Fetal heart rate changes associated with general anesthesia. *Am J Perinatol* 6(3):287-288, doi:10.1055/s-2007-999594
 98. Wacker-Gussmann A, Brandle J, Weiss M, Muenssinger J, Zimmermann A, Abele H, Goelz R, Preissl H (2013) The effect of routine magnesium supplementation on fetal cardiac time intervals: a fetal magnetocardiographic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 168(2):151-154, doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.001
 99. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW, Jr. (1992) Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 69(12):1028-1032
 100. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, Cote AM, von Dadelszen P (2005) Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 193(1):153-163, doi:10.1016/j.ajog.2004.11.059
 101. Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar J, Shelton KH, van Goozen SH (2013) Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology* 38(6):907-915, doi:10.1016/j.psyneuen.2012.09.015
 102. Okada Y (2017) Toward noninvasive monitoring of ongoing electrical activity of human uterus and fetal heart and brain.
 103. Kiefer-Schmidt I, Lim M, Wacker-Gussmann A, Ortiz E, Abele H, Kagan KO, Kaulitz R, Wallwiener D, Preissl H (2012) Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis. *J Perinat Med* 40(3):277-286, doi:10.1515/jpm.2011.139
-

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1-1 Kritische, sensible Phasen der menschlichen vorgeburtlichen Entwicklung nach Moore and Persaud (2007).....	11
Abb. 1-2 Schematische Darstellung der transabdominalen Ausbreitung der biomagnetischen Felder und Positionierung der SQUIDs	22
Abb. 2-1 Schematische Darstellung des Studienverlaufs.....	24
Abb. 2-2 Einteilung der Gesamtkohorte der Studie in Fälle und Kontrollen sowie die medikamentös bedingten Subgruppen.....	27
Abb. 2-3 Fetaler Magnetokardiograf des fMEG-Zentrums Tübingen.....	31
Abb. 2-4 Fetaler Magnetokardiograf vor der Messung	32
Abb. 2-5 Positionierung der Probandin auf dem fetalen Magnetokardiographen	32
Abb. 2-6 Darstellung der Messschale im Gerät am fMEG-Zentrum Tübingen (links) und der Anordnung der darin enthaltenen Sensoren (rechts).....	33
Abb. 2-7 Graphische Darstellung des ausgewerteten Datensatzes	35
Abb. 2-8 Darstellung der fetalen Herzzeitintervalle	37
Abb. 3-1 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Magnesium therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA.....	43
Abb. 3-2 Korrelation zwischen dem QRS-Komplex und dem Geburtsgewicht .	44
Abb. 3-3 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B)	45
Abb. 3-4 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor	48
Abb. 3-5 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA.....	49
Abb. 3-6 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B, C) für die Analyse mittels DE und ICA.....	50
Abb. 3-7 Anzahl der mit Methyldopa therapierten Probandinnen, aufgeteilt nach Analyseverfahren	51
Abb. 3-8 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Methyldopa therapierten Schwangeren und den Kontrollen, analysiert mit ICA	53

Abb. 3-9 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B) für die Analyse mittels ICA	54
Abb. 3-10 Gegenüberstellung des mittleren Geburtsgewichts der mit Nifedipin behandelten Kohortengruppe im Vergleich zu den Kontrollen für die Analyse mittels DE und ICA	57
Abb. 3-11 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Nifedipin therapierten Schwangeren und den Kontrollen, analysiert mit Data Editor	58
Abb. 3-12 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Nifedipin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA	58
Abb. 3-13 Korrelation zwischen dem QRS-Komplex und dem Geburtsgewicht	59
Abb. 3-14 Gegenüberstellung der fetalen Herzfrequenz (A) und ihrer Variabilität (B, C) für die Analyse mittels DE und ICA	60
Abb. 6-1 Magnetokardiogramm nach dem Bandpassfilter	77
Abb. 6-2 Magnetokardiogramm nach der Entfernung der maternalen Herzaktivität	78
Abb. 6-3 Magnetogramm nach der Entfernung der fetalen Herzaktivität	78
Abb. 6-4 fetales Magnetokardiogramm, dargestellt als Rhythmusstreifen	79
Abb. 6-5 Average der fetalen Herzaktivität	80

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2-1 Merkmale der gesamten Fallkohorte, aufgeteilt nach Analyseverfahren	28
Tabelle 2-2 Merkmale der gesamten Kontrollkohorte, aufgeteilt nach Analyseverfahren	29
Tabelle 3-1 Gruppencharakterisierung der mit Magnesium therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Data Editor	40
Tabelle 3-2 Gruppencharakterisierung der mit Magnesium therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Independent Component Analysis	41
Tabelle 3-3 Vergleich der fetalen Herzzeitintervalle der mit Magnesium therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor	42
Tabelle 3-4 Gruppencharakterisierung der mit Thyroxin therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels Data Editor	46
Tabelle 3-5 Gruppencharakterisierung der mit Thyroxin therapierten Probandinnen und ihren Kontrollen für die Analyse mittels ICA	47
Tabelle 3-6 Übersicht über die Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren (Fälle) und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit Data Editor	48
Tabelle 3-7 Übersicht über die Herzzeitintervalle der mit Thyroxin therapierten Schwangeren und den nicht medikamentös therapierten Kontrollen, analysiert mit ICA	49
Tabelle 3-8 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Methyldopa, für die Analyse mit ICA	52
Tabelle 3-9 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Nifedipin, für die Analyse mit Data Editor	55
Tabelle 3-10 Charakterisierung der Probandenkohorte, therapiert mit Nifedipin, für die Analyse mit ICA	56
Tabelle 3-11 Tabellarische Darstellung der Studienergebnisse	61

10 PUBLIKATIONEN

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Wacker-Gussmann A, Brandle J, Weiss M, Muenssinger J, Zimmermann A, Abele H, Goelz R, Preissl H - The effect of routine magnesium supplementation on fetal cardiac time intervals: a fetal magnetocardiographic study. -2013- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 168(2):151-154 - doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.001

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits an folgenden Veranstaltungen präsentiert:

39. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) 2013 in Freiburg: PO-48 Die Wirkung von magnesium auf die fetalen Herzzeitintervalle – eine Magnetokardiografiestudie. Wacker-Gussmann A, Brandle J, Weiss M, Muenssinger J, Zimmermann A, Abele H, Goelz R, Preissl H.

11 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in dem fMEG-Zentrum der Universitätsklinik Tübingen und der Klinik der Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. C. F. Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. A. Wacker-Gußmann.

Die Messungen und Auswertungen wurden nach Einarbeitung durch Institutsmitglieder von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. K. Stingl und Frau M. Weiß durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. K. Stingl durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01. Juni 2017



Anne Zimmermann

12 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die es ermöglicht haben, dass diese Arbeit entstanden ist. Besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. Poets für die Möglichkeit der Dissertation und die Korrektur und Bewertung meiner Arbeit. Auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. Annette Wacker-Gußmann gilt an dieser Stelle Dank. Besonders bedankenswert sind das Überlassen dieses Themas, die jahrelange Betreuung am fMEG-Zentrum Tübingen und auch die weitere Betreuung aus dem Deutschen Herzzentrum in München. Durch die gemeinsame Arbeit habe ich erfahren, wie vielschichtig wissenschaftliches Arbeiten ist und wie wichtig und hilfreich Diskussionen sowie Kommunikation sind. Vielen herzlichen Dank vor allem für die zahlreichen Vorschläge zur Verbesserung und die intensiven Korrekturphasen, die mich motiviert haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

Meine Arbeit wurde zudem unterstützt durch das Promotionskolleg des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) der Medizinischen Fakultät Tübingen. Ich bin sehr dankbar für diese Unterstützung, den Input und die Motivation immer weiter zu machen.

Zudem möchte ich mich für die immerwährende Unterstützung von Magdalene Weiß, Krunoslav Stingl, Hubert Preißl und Franziska Schleger bedanken, die meine Arbeit am fMEG-Zentrum weit über das Übliche hinaus gefördert, mein Durchhaltevermögen gestützt und mich immer bestärkt haben. Es ist nicht selbstverständlich, so bereichernde Kollegen um sich zu haben.

Auch haben TimmO. Larbig, Janina Einsele und Elisabeth Morrin durch den alltäglichen gemeinsamen Austausch und die zahlreichen tief verbundenen Diskussionen, Korrekturen und Auseinandersetzungen einen großen Teil zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meiner Wahl-Familie danken, die mich bei jedem Schritt meines Lebens begleitet, unterstützt und motiviert. Durch sie bin ich der Mensch geworden, der ich bin.

Danke Mama und Papa, Malene, Stephan, Leonie und Bille,

Danke Oma und Opa,

Danke Matthias, Benedikt, Madeleine, Nicole, Doro, Maja, Lukas und Marlina.