

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kurzzeitvariation als biophysikalischer Zustandsparameter des
Feten nach Medikamentengabe.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Dorota Kuśnierczak

aus Poznań

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Luttkus
2. Prof. Dr. med. M. Zygmunt
3. Prof. Dr. med. E. Schleußner

Datum der Promotion: 22.02.2008

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Entwicklung des kontinuierlichen Überwachungsverfahrens bei Feten.	5
1.2. Kardiotokographische Diagnostik.	7
1.2.1. Kritische Aspekte der Kardiotokographie.	11
1.3. Entwicklung der Kriterien von Dawes und Redman.	11
1.4. Fragestellung.	13
2. Material und Methode	15
2.1. Studiendesign.	15
2.1.1. Praktischer Ablauf.	15
2.1.2. Aufklärung der Patientinnen.	17
2.2. Untersuchungsgerät: Oxford Sonicaid Fetal Care.	17
2.3. Patientinnenkollektiv.	19
2.3.1. Patientinnengruppe in der Betamethason-Untersuchung.	19
2.3.2. Patientinnenkollektiv in der Misoprostol-Untersuchung.	20
2.4. Statistik.	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Einfluss von Betamethason auf Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman.	23
3.2. Einfluss von Betamethason auf das biophysikalische Profil des Feten.	32
3.3. Einfluss von Misoprostol (Cytotec®) auf Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman und die Kurzzeitvariabilität.	33
3.4. Einfluss von wehenhemmenden Medikamenten auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz.	39
3.5. Einfluss vom Schwangerschaftsalter auf die Kurzzeitvariabilität.	40
3.6. Einfluss des Geschlechts auf die Kurzzeitvariabilität.	42
4. Diskussion	43
4.1.1. Fetomaternale Physiologie und Pharmakologie der Steroide.	43
4.1.2. Empfehlungen der National Institutes of Health zur antenatalen Glukokortikoidgabe.	44
4.1.3. Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Therapie.	46
4.1.4. Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenz.	48
4.2.1. Misoprostol- Medikamentbeschreibung.	52
4.2.2. Empfehlungen zur Geburtseinleitung mit Misopostol.	53

4.2.3. Nebenwirkungen bei dem Einsatz von Misoprostol.	54
4.3. Einfluss von wehenhemmenden Medikamenten auf die fetale Herzfunktion, Literaturübersicht.	58
4.4. Zusammenhang zwischen Gestationsalter und KZV.	59
4.5. Zusammenhang zwischen Geschlecht und KZV.	59
5. Zusammenfassung.	60
6. Literaturverzeichnis.	62
7. Danksagung	67
8. Erklärung	68
9. Lebenslauf	69

1. Einleitung

1.1. Entwicklung des kontinuierlichen Überwachungsverfahrens bei Feten.

Die Entwicklung der fetalen Kardiotokographie wurde vom Fortschritt der biomedizinischen Technik geprägt. Im achtzehnten Jahrhundert wurde die geburtshilfliche Auskultation als Untersuchung der fetalen Bewegungen und von Fruchtwassergeräuschen erstmalig regelmäßig angewendet. Die Untersuchung der fetalen Herzfrequenz hat erst im neunzehnten Jahrhundert begonnen. Ein Pariser Arzt Jean-Alexandre Le Jumeau, Vicomte de Kergaradec hat im Jahr 1821 vor der Medizinischen Königlichen Akademie in Paris die Feststellung von fetaler Herzfrequenz bei acht Schwangeren gemeldet. Dadurch wurde er zum Pionier der Auskultation. Schnell war ihm die praktische Bedeutung der Herzfrequenzüberwachung klar und im Jahr 1822 hat er die klinischen Indikationen zur fetalen Herz-Auskultation formuliert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klinische Indikationen zur Herzfunktionsüberwachung nach Kergaradec 1822.

Sichere Zeichen zur Feststellung der Schwangerschaft
Zeichen des fetalen Wohlbefindens (Stärke und Frequenz von Herztöne)
Feststellung von Mehrlingschwangerschaften
Beurteilung der Lage des Kindes
Lokalisation der Plazenta
Diagnose von Extrauterin gravidität
Beurteilung von placentaren und uterinen Geräuschen

In mehreren Studien wurde die Abhängigkeit der fetalen Herzfunktion von Schwangerschaftsalter, Gewicht und Geschlecht festgestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Erste Studien über die fetale Herzfrequenz.

	Schläge pro Minute (Spm)
Normale Herzfrequenz:	
Dubois (1831)	144
Hohl (1833)	140
Von Höfft (1838)	140
Nägele (1838)	135
Frankenhäuser (1859)	136
Gewicht (Bolzoni 1884):	
<2900 g	144
>2900 g	128
Geschlecht (Frankenhäuser 1860):	
Männlich	124
Weiblich	144

Die Pathophysiologie der fetalen Herzfrequenzregulation ist schon seit mehr als 100 Jahren bekannt. Schwartz (1858) hat den Zusammenhang zwischen Herzfunktion und fetalen Bewegungen sowie wehenabhängige Herzfrequenzveränderungen als Folge von Kompression der uterinen Arterien untersucht. Schultze (1871) postulierte, dass die Kumulation von CO₂ zur vagalen Erregung und Bradykardie führt. Seitz (1903) erklärte den Mechanismus von Herzfrequenzveränderungen in Folge der Kompression des kindlichen Kopfes während der Wehe und bei einer Stimulation des Nervus vagus.

Die kontinuierliche Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz hat erst um die Jahrhundertwende begonnen. Ernesto Pestalozza (1891) gilt als Pionier der Phonokardiographie. Es gibt heute jedoch keine Bilder von seinem Phonokardiograph. Eine deutliche Verbesserung der Phonokardiographie steht im Zusammenhang mit der Entwicklung der Radio-Technologie. Die Ohm'sche Kapsel (1917), die aus einem Stethoskop und Gummi-Schlauch bestand, wurde zehn Jahre später von einem elektromagnetischen Mikrofon ersetzt. Beruti (1927) hat ein Mikrofon mit einem elektrischem Relais und Kymograph verknüpft und damit die Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz verbessert.

Die Grundlagen der Elektrokardiographie wurden von Cremer im Jahr 1906 geliefert, der mit der abdominal- oder vaginal- Elektrode die fetale Herzfrequenz abgeleitet hat. In den sechziger

Jahren wurde die Phonokardiographie mit der Wehen-Aufzeichnung verbunden. Daraus resultierte die Entstehung der Kardiotokographie. In dieser Zeit wurde auch von Callagan der Doppler-Effekt zum fetalen Herzfrequenz-Monitoring eingeführt, was eine schnellere Entwicklung der Kardiotokographie ermöglichte.

1.2. Kardiotokographische Diagnostik.

Sub partu ist die Kardiotokographie in Europa zum Standard der Überwachung der Feten geworden. Zu den häufigsten Risikokonstellationen, die der Kardiotokographie auch ante partum bedürfen, gehören Übertragung, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie der Mutter, fetale Wachstumsretardierung, Rhesus-Inkompatibilität, Gestationsdiabetes und vaginale Blutungen. Man unterscheidet drei Herzfrequenzmuster: langfristige, mittelfristige und kurzfristige Herzfrequenzänderungen.

Langfristige Herzfrequenz-Muster: Normokardie, Tachykardie, Bradykardie.

Fetale Herzfrequenz oszilliert nach FIGO-Richtlinien zwischen 110 und 150 Schläge pro Minute (Spm), weist periodische Akzelerationen bei Kindsbewegungen und eine Variabilität zwischen 5-25 Schläge pro Minute auf (Rotth, 1987).

Man spricht von Tachykardie, wenn die mittlere Herzfrequenz über den Zeitraum von mindestens fünfzehn Minuten über 150 Spm beträgt, wobei nach FIGO Richtlinien Werte zwischen 150-170 Spm als suspekt und über 170 Spm als pathologisch zu betrachten sind. Die wichtigsten Ursachen einer fetalen Tachykardie sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 . Ursachen der fetalen Tachykardie.

Mütterliche Ursachen	Kindliche Ursachen
Fieber	Hypoxämie
Chorioamnionitis	Infektion
Erregungszustände (Katecholamine)	Anämie
Medikamente: Sympathikomimetika Parasympathikolytika	Kompensatorisch nach Dezeleration
Trinkmangel	Vorhofflattern
	Tachyarrhythmie (sick sinus)

Abweichungen der Herzfrequenz unter 110 Schlägen pro Minute über drei Minuten werden als Bradykardie bezeichnet. Die Werte zwischen 110 und 100 Spm werden als suspekt und unter 100 Spm als pathologisch beurteilt. Die Ursachen von Bradykardie sind in der Tabelle 4 vorgestellt.

Tab.4 Ursachen einer fetalen Bradykardie.

Mutter	Kind	Plazenta/Nabelschnur
Vena-Cava- Okklusionssyndrom	Herzrhythmusstörungen (AV-Block)	Vorzeitige Plazentalösung
Kreislaufchock	Anencephalie, Stammhirnschaden	Nabelschnurkompression
Medikation: Lokalanästhetika, Betarezeptorenblocker	Schwere Hypoxie	
Hypothermie		
Eklampsie		

Mittelfristige Herzfrequenz-Muster: Akzelerationen, Dezelerationen.

Akzelerationen sind nach FIGO-Richtlinien als Anstieg der fetalen Herzfrequenz um fünfzehn Schläge pro Minute für mindestens fünfzehn Sekunden definiert. Man unterscheidet sporadische Akzelerationen, die mit Kindsbewegungen oder taktilen Reizen verbunden sind und periodische Akzelerationen, die ein Zeichen der hämodynamischen Anpassung bei Nabelschnurkompression unter Wehentätigkeit oder kompensierbarer uteroplazentaren Minderdurchblutung darstellen. Erstere weisen auf eine physiologische sympathikotone Reaktion bei unbeeinträchtigtem Herz-Kreislaufsystem hin und letztere korrelieren mit der hämodynamischen Adaptationsfähigkeit (Jensen 1998).

Man spricht von einer Dezeleration bei einem Absinken der Herzfrequenz um mindestens fünfzehn Schläge pro Minute für mehr als zehn Sekunden, aber weniger als drei Minuten. Es gibt drei Typen von Dezelerationen, die unterschiedliche Ursache, Bedeutung und Prognose haben.

Frühe Dezelerationen sind durch uniformes, kurzfristiges Absinken der Herzfrequenz parallel zu Beginn und Ende der Wehe charakterisiert.

Diese Art von Dezelerationen gilt meistens als unbedenklich und wird mit dem vagalen Reflex nach Kompression des Kindskopfes und kurzfristiger Ischämie des Gehirns assoziiert (Dudenhausen 2001).

Variable Dezelerationen sind definiert als Herzfrequenzabfälle in wechselnder Form und wechselnder zeitlicher Beziehung zur Wehe. Sie kommen meist bei einer Nabelschnurumschlingung, Vena-cava-Okklusionssyndrom oder Dauerkontraktion der Uterus vor. Sie sind durch verminderte umbilikoplazentare Perfusion verursacht. Variable Dezelerationen sind prognostisch ungünstig, besonders wenn sie mit Oszillationsverlust sowie Ausbleiben einer kompensatorischen Tachykardie assoziiert sind (Jensen 1998).

Späte uniforme Dezelerationen setzen erst nach dem Akme der Wehe ein und sind mit verminderter uteroplazentaren Perfusion verbunden. Die häufigsten Ursachen der beeinträchtigten Plazentadurchblutung sind EPH-Gestose, Gestationsdiabetes, Tabakkonsum der Mutter, vorzeitige Lösung der Plazenta, Anämie und Hypotonie der Mutter. Rezidivierende späte Dezelerationen sind ein wichtiger Zeichen der drohenden Asphyxie des Kindes in utero.

Kurzfristige Herzfrequenz-Muster

Die Schwankung der Herzfrequenz um eine Basalfrequenz wird als Variation oder Oszillation bezeichnet und gilt als Zeichen des fetalen Wohlbefindens. Die kurzfristigen Herzfrequenzveränderungen werden durch Kurzzeit- und Langzeit-Variabilität charakterisiert.

Langzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz

Die Langzeitvariabilität wird als Amplitude zwischen den mittleren Minimal- und Maximalausschläge einer Strecke der Herzfrequenzregistrierung definiert und in Schlägen pro Minute (Spm) ausgedrückt. Langzeitvariabilität wird von dem fetalen Verhaltens- und Bewegungsmuster, sowie Schlafzyklen, Sauerstoffmangel und Medikamenten (z.B. Atropine, Petidine) beeinflusst (Jensen 1998).

Die Langzeitvariabilität wird durch Oszilationsamplitude und Oszilationsfrequenz charakterisiert. In einem normalen CTG hat die Langzeitvariabilität eine Amplitude zwischen fünf und 25 Spm und wird als undulatorisch bezeichnet (Oszillationstyp II). Eine suspekta Langzeitvariabilität wird als eingengt undulatorisch (Oszillationstyp I) - mit der Amplitude zwischen 5 und 10 Spm über 40 Minuten oder saltatorisch (Oszillationstyp III)- mit der

Amplitude über 25 Schläge pro Minute bezeichnet. Eine Amplitude der Herzfrequenz unter 5 Spm über 40 Minuten ist pathologisch und wird als silent definiert (Oszillationstyp 0).

Ein Verlust oder eine Verminderung der Oszillationsamplitude ist außerhalb der Phase des ruhigen Schlafens ein Zeichen der fetalen Gefährdung.

Die Oszillationsfrequenz gilt nach FIGO- Richtlinien nicht mehr als weiteres prognostisches Kriterium der Langzeitvariabilität und hilft nur als Zusatzkriterium bei der Beurteilung von Dezelerationen. Die Oszillationsfrequenz wird als Zahl der Nulldurchgänge der Herzfrequenzkurve pro Minute (normal über sechs, suspekt zwischen zwei und sechs, pathologisch unter zwei Zyklen/Minute) definiert (Jensen 1998). Zu den Einflussfaktoren der Oszillationsfrequenz gehören Anämie, Sauerstoffmangel, Medikamente, fetale Saug- und Mundbewegungen.

Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz

Die Kurzzeitvariabilität überlagert als Sägezahnmuster die Kurve der Langzeitvariabilität und ist kaum mit dem bloßen Auge zu erkennen. Zur Beurteilung der Kurzzeitvariabilität sind verschiedene Computerprogramme entwickelt worden. Kurzzeitvariationen werden aus den Mittelwerten der Pulsintervalle (in millisec.) innerhalb kleiner Abschnitte des CTG's (1/16 Min) berechnet. Die Werte über 5,5 ms werden als normal bezeichnet, <4 als pathologisch und <2,6 ms als kritisch. Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz korreliert mit intrauterinen Risiken und ist prognostisch als Einzelfaktor bedeutsamer als die Tiefe, Dauer und Häufigkeit von Dezelerationen (Jensen). In einer Studie von Dawes et al. wurde eine Korrelation zwischen KZV und Wahrscheinlichkeit der metabolischen Azidose sowie intrauterinen Fruchttod festgestellt. Bei der Kurzzeitvariabilität unter 2,6 ms war das Risiko der Azidose (definiert als pH unter 7,12 für das arterielle Nabelschnurblut und Basendefizit grösser als 12 mmol/l) signifikant höher als bei KZV über 3,0 ms (10,3% vs 2,7%). Die Wahrscheinlichkeit des intrauterinen Fruchttodes war dabei von 24,1% bei KZV unter 2,6 ms und 0,0% wenn die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz mehr als 3,0 ms betrug (Tabelle 5).

Tab.5. Korrelation zwischen Kurzzeitvariationen und metabolischer Azidose sowie intrauterinem Fruchttod (Dawes 1992).

KZV (ms)	<2,6	2,6-3,0	>3,0
SSW	25-38	26-38	27-37
Metabolische Azidose	10,3%	4,3%	2,7%
Intrauteriner Tod	24,1%	4,3%	0,0%

1.2.1. Kritische Aspekte der Kardiotokographie.

Die Bewertung und Interpretation der kardiotokographischen Aufzeichnungen ist sehr untersucherabhängig. So liegt zum Beispiel bei der Beurteilung ein und desselben CTG's durch mehrere erfahrene Geburtshelfer die Übereinstimmung nur bei 64% (inter-observer-variability) (Jensen 2001). Auch bei der wiederholten Bewertung des CTG's durch denselben Kliniker liegt die Reproduzierbarkeit nur bei 83% (intra-observer-variabilität) (Gnirs 2001). Die Kardiotokographische Aufzeichnungen werden ausserdem nicht nach einheitlichen Kriterien interpretiert. An verschiedenen Forschungszentren wurden unabhängig voneinander Richtlinien zum Feststellung des fetalen Wohlbefindens erarbeitet, wobei die FIGO-Richtlinie, als aktuellste Beurteilungsgrundlage, zum Teil nicht mehr berücksichtigt wird.

1.3. Entwicklung der Kriterien von Dawes und Redmann.

Um die Objektivität in der Auswertung von Kardiotokogrammen zu erreichen, wurde von mehreren Autoren ein Versuch unternommen, eine Computeranalyse von CTG- Veränderungen zu entwickeln (Dawes 1991). Die Frage, wie man die Bestimmung von schwierigen oder seltenen CTG-Verläufen vereinfachen könnte, haben sich im Jahr 1977 auch Dawes und Redman aus der Universität Oxford gestellt. Sie haben 8000 CTG-Aufzeichnungen mit dem fetalen Zustand in Verbindung gesetzt. Daraus wurde ein Computerprogramm entwickelt. Durch die Computeranalyse wurde gezeigt, dass die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz, die visuell schwer zu beurteilen ist, stärker mit der Entwicklung metabolischer Azidose und intrauterinem Fruchttod korreliert als die Dezelerationen. Die kommerzielle Einführung dieses Computerprogramms erfolgte im Jahr 1989 unter dem Namen Sonicaid System 8000. In den

folgenden fünf Jahren hat die Zahl von antepartalen Aufzeichnungen mit dem Sonicaid System 48 500 überschritten. Bis zum Jahr 2002 ist sie auf über 75 000 CTG-Aufzeichnungen angewachsen (Pardey 2002).

Der Computertest basiert auf Kriterien, die von Dawes und Redman entwickelt wurden, die eine objektive und quantitative Erfassung des fetalen Zustandes ermöglichen. Die Kriterien nach Dawes and Redman sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Die Kriterien nach Dawes und Redmann für Normalität einer CTG- Aufzeichnung.

1. Die Aufzeichnung muss mindestens eine Episode hoher Variation enthalten.
2. Die KZV muss über 3,0 ms betragen. Beträgt sie jedoch unter 4,5 ms, muss die über alle Episoden hoher Variation gemittelte LZV über dem dritten Perzentil für das betreffende Gestationsalter liegen.
3. Es darf kein hochfrequenter sinusartiger Rhythmus vorliegen
4. Es muss mindestens eine Akzeleration oder eine fetale Bewegungsrate von mindestens 20 Bewegungen pro Stunde vorliegen, und die über alle Episoden hoher Variation gemittelte LZV muss über dem zehnten Perzentil für das betreffende Gestationsalter liegen.
5. Es muss mindestens eine fetale Bewegung oder drei Akzelerationen vorliegen.
6. Es dürfen keine Dezelerationen mit über 20 verlorenen Schlägen vorliegen, wenn die Aufzeichnung kürzer als 30 Minuten ist, es darf nicht mehr als eine Dezeleration mit 21-100 verlorenen Schlägen vorliegen, wenn die Aufzeichnung länger als 30 Minuten ist, und es dürfen überhaupt keine Dezeleration mit über 100 verlorenen Schlägen vorliegen.
7. Die Basalherzfrequenz muss 116-160 Schläge/Min betragen, wenn die Aufzeichnung kürzer als 30 Minuten ist.
8. Die LZV muss innerhalb von 3 Standardabweichungen ihres geschätzten Werts liegen, sonst muss (a) die KZV über 5,0 ms betragen, (b) eine Episode hoher Variation mit mindestens 0,5 Fetusbewegungen pro Minute vorliegen, (c) die Basalherzfrequenz mindestens 120 Schläge/min betragen und (d) der Signalverlust unter 30% liegen.
9. Die letzte Epoche der Aufzeichnung darf nicht Teil einer Dezeleration sein, wenn die Aufzeichnung kürzer als 60 Minuten ist, oder Teil einer Dezeleration sein, die mehr als 20 verlorene Schläge in 60 Minuten enthält.
10. Am Ende der Aufzeichnung darf kein Verdacht auf Artefakte bestehen, wenn die Aufzeichnung kürzer als 60 Minuten ist.

1.4. Fragestellung.

Die Sicherheit des Feten bei einem Einsatz von Medikamenten während der Schwangerschaft und der Geburt ist unabdingbar. Deshalb müssen bei der Therapiewahl neben erwünschten Effekten auch eventuelle Komplikationen berücksichtigt werden. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehört der negative Einfluss auf die fetale Herzfrequenz.

In dieser Studie wird ein Versuch unternommen, den Effekt von Bethametason, Misoprostol, Partusisten sowie Magnesium auf die fetalen Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman zu beobachten.

Im ersten Teil der Studie wird ein Einfluss der Lungenreifetherapie mit Bethametason auf die fetale Herzfunktion und Kurzzeitvariabilität untersucht. Aus der Literatur ist bekannt, dass Betamethason zur Förderung der fetalen Lungenreife zu einer Abnahme der fetalen Akzelerationen und Oszillationsamplitude im CTG führt. Wenn man sich vor Augen hält, dass das CTG die Grundlage für die Entscheidung über die Beendigung der Schwangerschaft darstellt, wird deutlich, dass eine Fehlinterpretation des CTG zu klinischen Fehlentscheidungen führen kann. Die Folge wären iatrogene Frühgeburten mit der bekannt hohen Morbidität und Mortalität.

Durch das System Sonicaid Fetal Care ist es möglich, die Kurzzeitvariabilität und fetale Herzfunktion im CTG zu quantifizieren und dadurch die Entscheidung zu erleichtern. Deshalb ist es wichtig, den Einfluss von Bethametason auf die Herzfunktion zu erkennen. In der Studie wird primär versucht, das Ausmass der Kurzzeitvariabilitätsänderung festzustellen. Als sekundäres Zielkriterium wird die Dauer des Einflusses der Bethametason auf die Kurzzeitvariabilität untersucht. Es wird zum einen geprüft, wann nach dem Einsatz von 8 mg Celestan i.m. auf zwei aufeinander folgenden Tagen der Effekt am ausgeprägtesten ist. Zum anderen gilt es zu prüfen, wann es nach der Lungenreifeförderung zur Wiederherstellung der fetalen Ausgangssituation kommt. Anschliessend wird die Prüfung des Zusammenhanges zwischen Veränderungen der Kurzzeitvariabilität und klinischem Zustand der Feten postpartal durchgeführt.

Im zweiten Teil der Studie wird untersucht, ob es beim Einsatz von Misoprostol zur Geburtseileitung zu fetalen Oxygenierungsstörungen, die durch die verminderte Kurzzeitvariation detektiert werden können, kommt. Es ist aus der Literatur bekannt, dass jede Form von Geburtseinleitung zu Veränderungen der fetalen Herzfrequenz, Polysystolie, polysystoler Wehentätigkeit, Dauerkontraktionen und vorzeitigen Plazentalösung führen kann. Der Einfluss von Misoprostol auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz ist jedoch bis heute nicht untersucht worden. Deshalb soll im Hinblick auf die Sicherheit der Feten bei einem Einsatz von

nicht für diese Indikation zugelassenen aber häufig benutzten Mitteln zur Gebursteinleitung eine Analyse des Einflusses und der Wirkung von Misoprostol durchgeführt werden. Es wird das Ausmass von Veränderungen der Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman und Kurzzeitvariationen nach der Gabe von 25, 50 und 100 µg Misoprostol untersucht. Der dosisabhängige Einfluss auf die Kurzzeitvariabilität soll beobachtet werden, sowie die Effektivität und Dynamik einleitungsinduzierter Geburtsvorgänge quantifiziert werden. Zusätzlich wird der Zustand der Kinder nach der eingeleiteten Geburt mit dem Zustand von Kindern aus der Kontrollgruppe verglichen.

Es wird auch der Einfluss von wehenhemmenden Medikamenten wie Partusisten und Magnesium oral auf die fetale Kurzzeitvariabilität untersucht.

Darüberhinaus wird ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsalter sowie Geschlecht und Kurzzeitvariationen geprüft.

2. Material und Methode

2.1. Studiendesign.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde der Effekt von Medikamenten auf die fetale Herzfunktion und Kurzzeitvariabilität untersucht. Es wurde die Wirkung von Betamethason bei der Lungenreifetherapie, Misoprostol bei der Geburtseinleitung und Partusisten sowie Magnesium bei vorzeitiger Wehentätigkeit auf das fetale Herz beobachtet. Die Studie hatte rein beobachtenden Charakter, die erhobenen Werte von Kurzzeitvariationen hatten keinen Einfluss auf das klinische Vorgehen.

Im ersten Teil der Studie wurde der Effekt von Bethametason auf die fetale Herzfrequenz bei drohender Frühgeburt, die Dauer des Einflusses des Betamethason sowie Zusammenhang zwischen Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz und klinischem Zustand der Feten beobachtet. Um diesen Einfluss der Betamethason auf die Herzfrequenz vergleichen zu können, wurde eine Kontrollgruppe gebildet.

Danach wurde der Einfluss von Misoprostol auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz bei der Geburtseinleitung untersucht, wobei ein Schwerpunkt auf der Beobachtung dosisabhängiger Einflüsse von Misoprostol auf kindliche Herzfunktion lag. Um die erhobenen kardiokographischen Daten zu vergleichen, wurde eine Kontroll-Gruppe gebildet. Zu dem Kontroll-Kollektiv gehörten Schwangere mit spontaner Wehentätigkeit, Frauen mit ambulanter CTG-Kontrolle und Patientinnen, bei denen wegen beispielsweise Gestationsdiabetes oder IUGR eine Plazentafunktionsdiagnostik durchgeführt wurde.

Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Behandlung mit Magnesium oral oder Partusisten wurde die fetale Herzfrequenz und Kurzzeitvariabilität untersucht und die Ergebnisse mit der Kontroll-Gruppe verglichen.

2.2.1. Praktischer Ablauf.

Um den Einfluss von Betamethason auf die mit Sonicaid meßbaren Herzfrequenzparameter festzustellen, wurden Patientinnen zwischen 24+0 und 34+0 Schwangerschaftswochen mit einer vitalen Einlingsschwangerschaft in die Studie eingeschlossen. In dieser Gruppe erhielten alle Patientinnen wegen des Risikos der Frühgeburt Bethametason zur Lungenreifeförderung. Zu den Ausschlusskriterien gehörten Mehrlingschwangerschaft, Schwangerschaftsalter < 24+0 und

>34+0 sowie ein pathologisches CTG bei der Aufnahme, das zu einer notfälligen Entbindung führte.

Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus Schwangeren mit leichten Wehen ohne Cervixverkürzung, die zur Routinevorsorgeuntersuchung vorstellig waren, Frauen mit Gestationsdiabetes und Patientinnen, die stationär aufgenommen wurden, ohne Bedarf der Betamethasontherapie.

Nach Aufklärung und Einverständnis der Patientinnen wurde ein Ausgangs-CTG geschrieben. Danach wurden in der Bethametason-Gruppe im Abstand von 24 Stunden zwei intramuskuläre Injektionen jeweils von 8 mg Celestan verabreicht. Um den Einfluss von Betamethason auf die Kurzzeitvariabilität festzustellen, wurden bis zum fünften Tag nach der ersten Betamethason-Gabe mindestens einmal täglich im Abstand von 24 Stunden die CTG's geschrieben. In der Kontroll-Gruppe wurde das CTG ebenso mindestens einmal täglich über sechs Tage aufgezeichnet.

Um den Einfluss von Misoprostol auf die fetale Herzfrequenz festzustellen, wurde eine Gruppe von Schwangeren, die zur Geburtseinleitung aufgenommen wurden, gebildet. Eine vitale Einlingsschwangerschaft, Schwangerschaftsalter über 34+0 SSW und unreifer vaginaler Befund (Bishop Score ≤ 3) waren Einschlusskriterien. Zu den Ausschlusskriterien gehörten Mehrlingsschwangerschaft, Schwangerschaftsalter $< 34+0$ SSW und ein pathologisches CTG, welches die sofortige Entbindung erforderte.

Zur Geburtseinleitung wurde Misoprostol oral in steigender Dosierung benutzt. Nach dem Klinikstandard wurde Misoprostol dreimal täglich im Abstand von vier Stunden verabreicht. 30 Minuten vor und 45 Minuten nach der Misoprostol-Gabe wurde eine CTG-Kontrolle durchgeführt. Nach Aufklärung und Einverständnis der Patientin sowie nach der vaginalen Untersuchung wurde ein Ausgangs-CTG mit dem Sonicaid Team Care über 30 Minuten geschrieben. Danach wurde die erste Dosis von 25 μg Misoprostol verabreicht und ein Kontroll-CTG über 45 Minuten erstellt. Vier Stunden später wurden 50 μg Misoprostol gegeben mit nachfolgender CTG-Kontrolle. Nach weiteren vier Stunden und unreifem vaginalen Befund wurden 50 μg Misoprostol appliziert und ein CTG mit Messung der Kurzzeitvariationen geschrieben. Am zweiten Tag, bei weiterhin unreifem vaginalem Befund, hat die Patientin Misoprostol in der Dosierung von 50-100-100 μg und an folgenden Tagen 100-100-100 μg erhalten. Es erfolgte nach jeder Medikament-Gabe eine CTG-Aufnahme.

Um die Ergebnisse vergleichen zu können, wurde ein Kontroll-Kollektiv gebildet. Zu der Gruppe gehörten Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und Gestationsalter zwischen 37+0

und 42+0 mit spontaner Wehentätigkeit oder Einweisung zu der Plazentafunktionsdiagnostik bei Gestationsdiabetes.

2.1.2. Aufklärung der Patientinnen.

Sobald eine Schwangere als potentiell geeignete Teilnehmerin an der Studie identifiziert wurde, erfolgte die Aufklärung über Charakter und Zweck der Untersuchung. Ihr wurde ein Informationsblatt ausgehändigt. Jede Patientin hatte ausreichend Zeit um die Entscheidung zu treffen und Möglichkeit eventuelle Fragen zu stellen. Es wurde betont, dass die Schwangere jederzeit die Teilnahme beenden kann. Nach der Zustimmung wurde die Patientin in die Studie aufgenommen.

2.2. Untersuchungsgerät: Oxford Sonicaid Fetal Care.

Alle Kardiotokogramme wurden mit dem Oxford Sonicaid Fetal Care Gerät geschrieben und mit dem Computerprogramm analysiert. Das Sonicaid Fetal Care ist ein kompakter Fetal-Monitor zur kontinuierlichen Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz, der Uterusaktivität und Kindsbewegungen. Zur Analyse muss das Gestationsalter des Fetus eingegeben werden. Das Computerprogramm teilt jede Minute der CTG-Kurve in sechzehn 3,75 Sekunden lange Epochen auf und beurteilt die fetale Herzfrequenz für jede Epoche sowohl hinsichtlich Anzahl der Schläge pro Minute als auch hinsichtlich des Pulsintervalles in Milisekunden. Die erste Analyse erfolgt nach 10-minütiger Aufzeichnung und wird in 2-minütigen Abständen wiederholt (Pardey 2002). In jeder Untersuchung, die in der Studie 30 Minuten dauerte, werden basale Herzfrequenz, Zahl von Akzelerationen, Dezelerationen, Länge von hohen und niedrigen Episoden und Zahl von Kindsbewegungen beurteilt. Zusätzlich zu den klassischen Beurteilungsparametern der fetalen Herzfunktion wird die Kurzzeitvariabilität ermittelt.

Um die Akzelerationen und Dezelerationen erkennen zu können, muss eine Grundlinie der fetalen Herzfrequenz festgestellt werden. Zur Anpassung der Grundlinie wird ein Algorithmus benutzt. Nach Pardey filtert der Algorithmus die FHR-Kurvenaufzeichnungen mit einem Low-pass-Filter, dessen Ausgabedaten auf einen Bereich zwischen einem oberen und einem unteren Grenzwert beschränkt sind. Die Grenzwerte werden errechnet, indem die Frequenzverteilung der Pulsintervalle von Epoche zu Epoche berechnet und die Verteilung von der niedrigsten zur

höchsten FHR abgetastet wird, bis ein Spitzenwert ermittelt wird, der die folgenden Bedingungen erfüllt:

1. Mindestens 12,5% der Pulsintervalle in der Verteilung sind größer als der Spitzenwert.
2. Der Spitzenwert überschreitet die letzten 5 Werte, die vorangegangen waren.
3. Der Spitzenwert enthält mindestens 0,5% der Gesamtanzahl der Pulsintervalle in der Verteilung, oder der Pulsintervallwert für den Spitzenwert unterscheidet sich um weniger als 30 Millisekunden vom Pulsintervallwert für den höchsten Spitzenwert in der Verteilung.

Wenn die fetale Herzfrequenz nach 10 Minuten nicht zu der Grundlinie passt, muss eine Neuanpassung erfolgen.

Um die Episoden der hohen und niedrigen Variabilität zu identifizieren, müssen in jeder Minute die maximale Abweichungen der fetalen Herzfrequenz über und unter der Grundlinie im Verhältnis zur Grundlinie berechnet werden. Die Summe beider Werte ergibt die Schwankungsbreite pro Minutenabschnitt. Man spricht von einer Episode niedriger Herzfrequenz wenn die Schwankungsbreite pro Minutenabschnitt in mindestens 5 von 6 aufeinanderfolgenden 1-minütigen Intervallen kleiner oder gleich einem Schwellenwert ist, der einem Pulsintervall von 30 Millisekunden entspricht. Eine Episode hoher Variabilität wird festgestellt, wenn die Schwankungsbreite pro Minutenabschnitt in mindestens 5 von 6 aufeinanderfolgenden Minuten grösser oder gleich 32 Millisekunden ist. Dies wird bestätigt, wenn die mittlere Schwankungsbreite pro Minutenabschnitt über die gesamte Episode über der ersten Perzentile in der Verteilung der mittleren Schwankungsbreite pro Minutenabschnitt für Episoden hoher Variation bei gesunden Feten dieses Gestationsalters liegt (Pardey 2002).

Die CTG-Aufzeichnung wird als reaktiv beurteilt, wenn sie mindestens eine Episode der hohen Variabilität enthält.

2.3. Patientinnenkollektiv.

2.3.1. Patientinnengruppe in der Betamethason-Untersuchung.

Zu dem untersuchten Patientinnen-Kollektiv gehörten 114 Schwangere, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden - Betamethason-Gruppe und Kontroll-Gruppe. Die Daten der Schwangeren wurden in der Tabelle 7 dargestellt.

Tab.7. Charakteristik der Gruppen bei der Aufnahme.

	Betamethason-Gruppe (n=58)	Kontrolle (n=56)	Signifikanztest (T-Student)
Alter der Mutter (Median)	28	30	0,23 p>0,05 NS
Parität (Median)	2	1	0,17 p>0,05 NS
Gravidität (Median)	2	2	0,08 p>0,05 NS
SSW bei Aufnahme	28+3	30+4	0,017 p<0,05
SSW bei Celestan (Median)	28		
SSW 72Std nach Celestan (Median)	29		

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des mütterlichen Alters, Parität und Gravidität. Schwangerschaftswoche bei Aufnahme in der Betamethason-Gruppe betrug 28+3 und in der Kontroll-Gruppe 30+4. Der Unterschied war statistisch signifikant.

Die Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, sind entweder stationär behandelt worden oder haben sich zur ambulanten Vorsorge-Untersuchung gemeldet. Die Indikationen zur stationären Aufnahme wurden in der Tabelle 8 erwähnt.

Tab.8. Indikation zur Aufnahme (Mehrfachnennungen möglich).

	Betamethason-Gruppe (n=58)	Kontroll-Gruppe (n=56)
Vorz. Blasensprung	N=14 (24,1%)	N=4 (8%)
SIH/Präeklampsie	N=3 (5,2%)	N=0 (0%)
AIS	N=2 (3,4%)	N=0 (0%)
Vorz. Wehentätigkeit	N=20 (34,4%)	N=7 (14%)
Vorz. Zervixreifung	N=15 (25,9%)	N=10 (20%)
IUGR	N=4 (6,9%)	N=2 (4%)
Path. Doppler	N=5 (8,6%)	N=1 (2 %)
Vaginale Blutung	N=13 (22,4%)	N=1 (2%)
Gestationsdiabetes	N=0 (0%)	N=5 (10%)
Ambulante Kontrollen	N=0 (0%)	N=24 (40%)

2.3.2. Patientinnenkollektiv in der Misoprostol-Untersuchung.

Um den Einfluss von Misoprostol auf die fetalen Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman festzustellen, wurde ein Kollektiv von 80 Schwangeren untersucht. Zu der Misoprostol-Gruppe gehörten 44 Patientinnen, die zur Geburtseinleitung mit Cytotec in dem Kreißaal aufgenommen wurden. Die Kontroll-Gruppe rekrutierte sich aus 36 Schwangeren mit spontanem Wehenbeginn oder unter Oxytocin Belastungstest. Die Charakteristik der beiden Gruppen bei der Aufnahme wurde in der Tabelle 9 dargestellt.

Tab.9. Geburtshilfliche Basisdaten der Gruppen (Medianwerte)

	Misoprostol-Gruppe (n=44)	Kontroll-Gruppe (n=36)	Signifikanztest
Alter der Mutter	30	29	P=0,78 NS
Gravidität	2	1	P=0,8 NS
Parität	1	1	P=0,8 NS
SSW bei der Aufnahme	39+4	39+5	P=0,17 NS

Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter der Mutter, Gravidität, Parität und Gestationsalter bei Aufnahme beobachtet.

Zu den häufigsten Risikokonstellationen, die eine Geburtseinleitung mit Misoprostol erforderten, gehörten: vorzeitiger Blasensprung, Gestationsdiabetes mit Makrosomie des Kindes, Übertragung und Auffälligkeiten in der fetalen Doppler-Untersuchung. Die Indikationen zur Einleitung mit Misoprostol oral wurden in der Tabelle 10 dargestellt.

Tab.10 Indikationen zur Geburtseinleitung in der Misoprostol-Gruppe (Mehrfachnennungen möglich)

	Misoprostol-Gruppe
Übertragung	N=10 (23%)
SIH/HELLP	N=4 (9%)
Vorz. Blasensprung	N=12 (27%)
Gestationsdiabetes	N=14 (32%)
Suspektes CTG	N=5 (11%)
Doppler Auffälligkeiten (A. Umbilicalis, A. Cerebri media, A. Uterina)	N=7 (16%)

2.4. Statistik.

Die Ergebnisse wurden statistisch mit dem Programm Statistica 5,0 für Windows bearbeitet.

Der Vergleich der Gruppen erfolgte anhand des T-Testes und Chi²-Testes.

Der T-Test für abhängige Stichproben wird eingesetzt, um Mittelwertsunterschiede zweier abhängiger Variablen auf ihre Signifikanz zu prüfen. Da der T-Test ein parametrisches Verfahren ist, muss erst einmal die Voraussetzung auf die Normalverteilung der beiden Stichproben berücksichtigt werden.

Der Chi²-Test gibt den Wert der chi-quadranten (χ^2) Verteilung für die Teststatistik (Prüfgröße) mit den entsprechenden Freiheitsgraden zurück. Mit Hilfe von χ^2 -Tests kann man feststellen, ob in Experimenten die Ergebnisse bestätigt werden, die aufgrund von Hypothesen erwartet wurden. Man prüft ob die beobachtete Verteilung der vorgegebenen Verteilung entspricht: $F(x) = F_0(x)!$
 $=F_0(x)$.

Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse.

3.1. Einfluss von Betamethason auf Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman.

Durch Betamethason erfolgt schon innerhalb der ersten 48 Stunden ein signifikantes Absinken der Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz. Dies ergab sich bei der Auswertung der kardiotokographischen Daten von Frauen, die eine Lungenreifetherapie mit Betamethason erhalten haben.

Bei jeder CTG-Aufzeichnung wurden folgende Parameter beurteilt: Basalherzfrequenz (FHR), Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz, die Zahl von Akzelerationen über 10 Schläge pro Minute ($A > 10$), die Zahl von Akzelerationen über 15 Schläge pro Minute ($A > 15$), die Zahl von Dezelerationen über 20 verlorene Schläge pro Minute, die Länge von hohen Episoden in Minuten, die Länge von niedrigen Episoden in Minuten und Rate von Signalverlust in %.

Die Medianwerte der analysierten Parameter der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman in der Lungenreife-Gruppe, die vor der Betamethason-Gabe, sowie 24 und 48 Stunden nach der ersten Steroid-Dosis aufgezeichnet wurden, sind in der Tabelle 9 dargestellt. Die erhobene Werten 24 und 48 Stunden nach der Betamethason-Gabe wurden mit Ausgangs-Werten verglichen. Der Unterschied bezüglich KZV, fetaler Herzfrequenz, Zahl von Akzelerationen über 10 Spm und Dezelerationen, sowie hohen und niedrigen Episden war nicht relevant (Signifikanztest T-Student, $p < 0,05$).

Tab. 9. Herzfrequenzanalyse in der Betamethason-Gruppe vor sowie 24 und 48 Stunden nach der Betamethason-Gabe (Median-Werte und Signifikanz-Test T-Student).

	0	24 Std	48 Std	P-Wert (0 Std vs 24 Std)	P-Wert (0 Std vs 48 Std)
FHR	141	143	142	0,85	0,06
A>10	5	4	3	0,06	0,65
A>15	1	1	1	0,1	0,10
D	0	0	0	0,55	0,69
HE	8	8	7	0,32	0,72
NE	0	0	7	0,56	0,13
KZV	8,25	8,1	7,0	0,91	0.08

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Die Zahl von Akzelerationen über 10 Spm, Länge von hohen Episoden und Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz waren 72 Stunden nach der Bethametason-Gabe signifikant niedriger als vor der Lungenreifetherapie. Die niedrigste Kurzzeitvariation nach der Celestan-Gabe wurden 96 Stunden nach dem Einsetzen der Therapie beobachtet. Die Kurzzeitvariabilität betrug drei Tage nach einem Einsetzen der Therapie 7,3 ms und vier Tage danach 6,8 ms. Fünf Tage nach dem Anfang der Medikation waren die Werte der KZV vergleichbar mit den Ausgangswerten.

In der Tabelle 10 wurden die Median-Werte von allen Parametern dargestellt, die 72, 96 und 120 Stunden nach der ersten Betamethason-Gabe registriert worden sind sowie ein Signifikanztest T-Student. (Tabelle 10).

Tab. 10. Fetale Herzfrequenzanalyse in der Betamethason-Gruppe 72, 96 und 120 Stunden nach Betamethason-Gabe (Median-Werte und Signifikanztest T-Student).

	72 Std	96 Std	120 Std	P-Wert (0 Std vs 72 Std)	P-Wert (0 Std vs 96 Std)	P-Wert (0 vs 120 Std)
FHR	146	146	142	0,10	0,24	0,36
A>10	3	4	4	0,03	0,17	0,43
A>15	1	1	1	0,10	0,48	0,42
D	0	0	0	0,09	0,77	0,60
HE	5	8	12	0,018	0,92	0,56
NE	5	0	5	0,09	0,51	0,90
KZV	7,0	6,8	8,0	0,0076	0,023	0,64

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Hingegen waren die kardiotokographischen Ergebnisse in der Kontroll-Gruppe einheitlich, ohne Änderungen über sechs Tage.

Alle Parameter wurden in der Gruppe an sechs aufeinander folgenden Tagen gemessen. Die Ergebnisse der ersten drei Tage wurden in der Tabelle 11 und von drei weiteren Tagen in der Tabelle 12 gezeigt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in KZV und anderen kardiotokographischen Daten beobachtet.

Tab.11. Parameter der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman in der Kontroll-Gruppe in den ersten drei Tagen (Median-Werte und Signifikanztest T-Student).

	0	24 Std	48 Std	P (0 Std vs 24 Std)	P (0 Std vs 48 Std)
FHR	138	136	137	0,32	0,31
A>10	5	7	8	0,42	0,59
A>15	2	3	4	0,58	0,47
D	0	0	0	0,29	0,30
HE	13	16	20	0,45	0,41
NE	0	0	0	0,76	0,07
KZV	8,9	9,4	9,6	0,61	0,58

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Tab.12. Fetale Herzfrequenzanalyse in der Kontroll-Gruppe 72, 96 und 120 Stunden nach der ersten Aufzeichnung (Median-Werte und Signifikanztest T-Student).

	72 Std	96 Std	120 Std	P (0 Std vs 72 Std)	P (0 Std vs 96 Std)	P (0 vs 120 Std)
FHR	137	138	135	0,30	0,31	0,31
A>10	6	8	6	0,31	0,40	0,24
A>15	2	3	2	0,46	0,33	0,25
D	0	0	0	0,31	0,40	0,32
HE	21	17	15	0,66	0,40	0,26
NE	0	0	0	0,10	0,27	0,07
KZV	9,2	8,9	8,8	0,65	0,98	0,79

FHR: fetale Herzfrequenz in Schläge pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Die Kurzzeitvariation vor der Betamethason-Gabe und 24h danach war vergleichbar und betrug entsprechend 8,25 ms und 8,1 ms in der Betamethason-Gruppe und 8,9 ms und 9,2 in der Kontroll-Gruppe (Tab.13 und Tab.14). Zwei Tage nach der Kortikosteroid-Verabreichung hatten die Feten in der Betamethason-Gruppe signifikant niedrigere KZV-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe (7,1 ms vs 9,6 ms; $p=0,00007$) (Tab. 15). Die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz war auch 72 und 96 Stunden nach der Betamethason-Gabe niedriger in der Betamethason-Gruppe als in der Kontroll-Gruppe und betrug entsprechend 7,0 ms vs 9,2 ms nach 72 Stunden und 6,85 ms vs 8,9 ms nach 96 Stunden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war in den beiden Zeitabstände signifikant ($p=0,00008$ und $p=0,003$) (Tab. 16 und Tab. 17). 120 Stunden nach der Kortikosteroid-Applikation wurden die KZV-Werte in beiden Gruppen wieder vergleichbar und betrugen in der Betamethason-Gruppe 8,05 ms und in der Kontroll-Gruppe 8,8 ms (Tab. 18).

Tab.13. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe vor der Medikament-Gabe und in der Kontroll-Gruppe. Signifikanztest T-Student

	Betamethason-Gruppe (n=58)	Kontroll-Gruppe (n=52)	Signifikanztest
Min	4,9	5,2	$P=0,14$
25%	6,6	7,1	
50%	8,25	8,9	
75%	10,0	11,6	
Max	23,0	18,2	
Mittelwert	8,9	9,9	

Tab.14. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe **24 Stunden** nach der Lungenreifeförderung . Signifikanztest T-Student.

	Betamethason-Gruppe (n=53)	Kontroll-Gruppe (n=40)	Signifikanztest
Min	2,5	4,8	P=0,07
25%	6,6	8,1	
50%	8,1	9,2	
75%	10,1	11,6	
Max	16,8	15,5	
Mittelwert	8,6	9,8	

Tab.15. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe **48 Stunden** nach der Lungenreifeförderung . Signifikanztest T-Student

	Betamethason-Gruppe (n=53)	Kontroll-Gruppe (n=40)	Signifikanztest
Min	4,2	5,9	P=0,00007 P<0,005
25%	6,0	8,5	
50%	7,1	9,6	
75%	8,3	12,6	
Max	15,4	15,8	
Mittelwert	7,5	10,5	

Tab.16. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe **72 Stunden** nach der Lungenreifeförderung . Signifikanztest T-Student.

	Betamethason-Gruppe (n=46)	Kontroll-Gruppe (n=36)	Signifikanztest
Min	3,8	7,2	P=0,00008 P<0,005
25%	5,5	8,3	
50%	7,0	9,2	
75%	8,3	11,5	
Max	22,4	16,0	
Mittelwert	7,3	10,1	

Tab.17. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe **96 Stunden** nach der Lungenreifeförderung . Signifikanztest T-Student.

	Betamethason-Gruppe (n=38)	Kontroll-Gruppe (n=30)	Signifikanztest
Min	4,4	6,5	P=0,003 P<0,05
25%	5,7	8,0	
50%	6,85	8,9	
75%	8,5	10,8	
Max	13,7	15,5	
Mittelwert	7,6	9,6	

Tab.18. Kurzzeitvariation in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe **120 Stunden** nach der Lungenreifeförderung . Signifikanztest T-Student.

	Betamethason-Gruppe (n=34)	Kontroll-Gruppe (n=30)	Signifikanztest
Min	4,5	6,8	P=0,10 NS
25%	6,8	8,1	
50%	8,05	8,8	
75%	10,2	11,1	
Max	14,4	12,6	
Mittelwert	8,7	9,5	

Der Effekt des Betamethasons auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz vor der Lungenreifetherapie und danach ist in Abbildung 1 präsentiert.

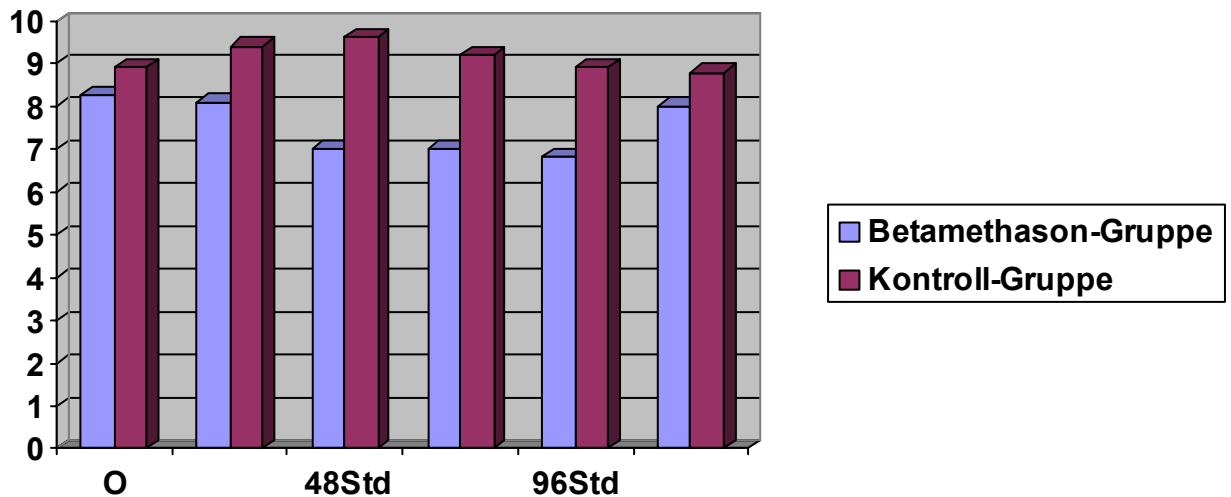


Abb.1. Medianwerte der KZV in Betamethason-Gruppe und Kontroll-Gruppe vor und nach der Lungenreifetherapie.

Nicht nur die Kurzzeitvariabilität, sondern auch andere Parameter der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman wurden von der Betamethason-Gabe beeinflusst. Schon 24 Stunden nach der ersten Betamethason-Gabe konnte man einen Unterschied in der Länge von hohen Episoden zugunsten der Kontroll-Gruppe beobachten. 48 Stunden nach der Lungenreife-Therapie war in der Betamethason-Gruppe die durchschnittliche Herzfrequenz, die Zahl von Akzelerationen über 10 und 15 Schläge pro Minute sowie die Länge der hohen Episoden relevant niedriger als in dem Kontroll-Kollektiv. Ein signifikanter Unterschied war auch in der Dauer von niedrigen Episoden zu beobachten. 72 Stunden nach dem Einsetzen von Betamethason wurde ein signifikanter Unterschied in der Basalfrequenz, Zahl von Akzelerationen über 10 und 15 Schläge pro Minute sowie Länge von hohen und niedrigen Episoden zugunsten der Kontroll-Gruppe festgestellt. Der Effekt von Betamethason auf die Akzelerationen sowie die Zahl von hohen und niedrigen Episoden war noch 96 Stunden nach dem Beginn der Therapie signifikant. 120 Stunden nach der ersten Betamethason-Gabe waren die Parameter der fetalen Herzfrequenz in der Untersuchungsgruppe mit den Kontroll-Werten vergleichbar (Tabelle 19).

Tab.19. Signifikanztest's (p-Werte) der einzelnen Parameter der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman in der Betamethason-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe.

	0h	24h	48h	72h	96h	120h
KZV	0,14	0,07	0,00007	0,00008	0,003	0,10
FHR	0,18	0,33	0,04	0,002	0,06	0,39
A>10	0,10	0,13	0,00002	0,049	0,03	0,73
A>15	0,17	0,07	0,004	0,019	0,018	0,24
D>20	0,06	0,18	0,08	0,16	0,33	0,19
HE	0,23	0,001	0,049	0,0009	0,02	0,13
NE	0,09	0,26	0,00001	0,03	0,04	0,07

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

3.2. Einfluss von Betamethason auf das biophysikalische Profil des Feten.

Patientinnen aus der Bethametason-Gruppe haben ihre Kinder früher geboren als die aus der Kontroll-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Es wurde der Zustand der Neugeborenen, charakterisiert durch Geburtsgewicht, Apgar-Werte in der ersten und fünften Lebensminute sowie NapH und NvpH, analysiert und verglichen. Das Geburtsgewicht der Kinder in der Kontroll-Gruppe war statistisch signifikant höher als in der Betamethason-Gruppe. Auch die Punktzahl in der Apgar-Skala in der ersten und fünften Lebensminute war in der Kontroll-Gruppe signifikant höher als in der Betamethason-Gruppe. Es wurde kein signifikanter Unterschied nach der Geburt bezüglich NapH und NvpH Werten zwischen beiden Gruppen festgestellt (Tabelle 20).

Tab.20. Zustand der Kinder beider Gruppen bei der Geburt.

	Bethametason-Gruppe (n=51)	Kontroll-Gruppe (n=40)	Signifikanztest (T- Student)
SSW bei der Geburt (Median)	34+3	38+3	P=0,005
Gewicht in g (Median)	2260	3080	P=0,0016
Apgar 1' (Median)	8	9	P=0,0021
Apgar 5' (Median)	9	10	P=0,0016
NapH (Median)	7,28	7,29	P=0,43 NS
NvpH (Median)	7,34	7,36	P=0,31 NS
Geschlecht:			
Weiblich	25 (49%)	20 (50%)	P=0,8 NS
Männlich	26 (51%)	20 (50%)	

In beiden Gruppen hat mehr als die Hälfte der Patientinnen ihre Kinder spontan geboren. In der Betamethason-Gruppe war die Zahl von primären Sektiones und vaginal operativen Entbindungen höher. Der Unterschied zwischen Zahl der operativen Entbindungen und spontanen Geburten in beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant (Tabelle 21).

Tab.21. Entbindungsmodus in der Betamethason- und Kontroll-Gruppe.

	Betamethason-Gruppe (n=51)	Kontroll-Gruppe (n=40)	Signifikanztest (Chi²)- Spontangeburt vs. operative Entbindung
Spontangeburt	32 (62%)	26 (65%)	P=0,96 NS
Primäre Sektio	7 (14%)	4 (10%)	
Sekundäre Sektio	7 (14%)	7 (18%)	
Vakuum/Löffel	5 (10%)	3 (7%)	

3.3. Einfluss von Misoprostol (Cytotec®) auf Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman und die Kurzzeitvariabilität.

Im weiteren Teil der Arbeit wurde ein Versuch unternommen, einen Effekt von Misoprostol, das zur Geburtseinleitung eingesetzt wurde, auf die fetalen Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman zu überprüfen. Um diesen Einfluss von Misoprostol festzustellen, wurde mit Hilfe des Computerprogramms Sonicaid Fetal Care eine CTG-Analyse durchgeführt. Beim Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung kommt es schon nach der Gabe von 25 µg Cytotec® zur Deprimierung der fetalen Herzfunktion im Sinne vom Absinken der Kurzzeitvariabilität.

Die Ergebnisse aus der Misoprostol-Gruppe wurden mit Daten aus der Kontroll-Gruppe zusammengesetzt.

In der Tabelle 22 wurden die Parameter der fetalen Herzfrequenzanalyse nach Dawes und Redman in der Kontroll-Gruppe dargestellt.

Tab 22. Fetale Herzfrequenzparameter in der Kontroll-Gruppe (n= 36).

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
KZV	12,6	9,0	11,3	12,0	13,1	21,6
FHR	134	118	131	134	139	156
A>10	12	3	8	10	17	24
A>15	9	0	5	8	13	23
D	0	0	0	0	0	1
HE	24	4	19	23	32	48
NE	2	0	0	0	0	12

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Nach der Gabe von 25 µg Cytotec® war nicht nur die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz sondern auch die Zahl von Akzelerationen über 15 Schläge pro Minute niedriger. Die analysierten Daten der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman in der Misoprostol-Gruppe nach der Gabe von 25 µg Cytotec® sind in der Tabelle 23 zu sehen.

Tab. 23. Fetale Herzfrequenzanalyse nach der Gabe von 25µg Misoprostol (n=44)

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
KZV	10,3	5,3	8,9	10,0	11,6	16,5
FHR	136	119	131	135	139	172
A>10	15	1	10	14	20	34
A>15	8	0	5	7	13	24
D	0	0	0	0	0	2
HE	26	0	16	23	35	51
NE	5	0	0	0	0	32

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden

NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Nach der Verabreichung von 50 µg Misoprostol war die Kurzzeitvariabilität etwas höher als nach der Gabe von 25 µg, aber niedriger als in der Kontroll-Gruppe. In der Tabelle 24 wurden die Parameter der fetalen Herzfrequenz nach der Gabe von 50 µg Cytotec® vorgestellt.

Tab 24. Fetale Herzfrequenzanalyse nach der Gabe von 50µg Misoprostol (n=47)

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
KZV	11,2	4,7	8,9	10,4	13,3	20,5
FHR	136	113	130	135	143	169
A>10	14	1	10	12	20	30
A>15	9	0	4	8	14	28
D	0	0	0	0	0	1
HE	26	0	18	27	33	56
NE	4	0	0	0	6	26

FHR: fetale Herzfrequenz in Schläge pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Nach der Gabe von 100 µg Misoprostol kam es zum weiteren Absinken der Kurzzeitvariabilität, bei gleichbleibenden anderen Herzfrequenzparametern. Ergebnisse der Computeranalyse der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman nach der Gabe von 100 µg Cytotec® sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

Tab 25. Fetale Herzfrequenzparameter nach der Gabe von 100µg Misoprostol (n=28)

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
KZV	9,5	5,9	8,5	9,8	11,0	12,6
FHR	133	120	126	135	141	150
A>10	16	3	7	13	21	35
A>15	10	0	4	9	19	30
D	0	0	0	0	0	1
HE	24	0	14	23	40	47
NE	5	0	0	0	9	29

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
 A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
 A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
 D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
 HE: Hohe Episoden
 NE: Niedrige Episoden
 KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz sinkt mit der steigenden Dosis von Misoprostol ab und erreicht die tiefsten Werte nach der Gabe von 100 µg.

Die graphische Darstellung der Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz in der Kontroll-Gruppe und nach Misoprostol-Gabe ist in Abbildung 2 präsentiert.

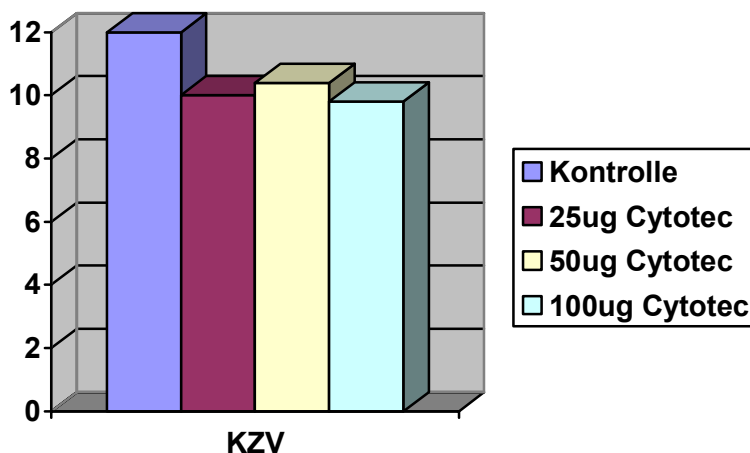


Abb. 2. Medianwerte der KZV vor und nach der Geburseinleitung mit Misoprostol in Abhängigkeit von der Dosierung.

Um den Einfluss von Misoprostol auf die fetale Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman festzustellen, wurde eine statistische Analyse mit der Hilfe des T-Student Tests durchgeführt. Die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz war signifikant niedriger nach der Gabe von 100 µg Misoprostol als in dem Kontroll-Kollektiv. Nach der Gabe von 25 und 50 µg Cytotec® war die Kurzzeitvariation mit den Kontroll-Werten vergleichbar. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz, Zahl von Akzelerationen und Dezelerationen, sowie Länge von hohen und niedrigen Episoden zwischen Kontroll-Kollektiv und allen Misoprostol-Gruppen beobachtet. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 27 vorgestellt.

Tabelle 27. Signifikanztest T-Student der einzelnen Parameter der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman in der Misoprostol-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe.

	25 µg Misoprostol vs. Kontrolle	50 µg Misoprostol vs. Kontrolle	100 µg Misoprostol vs. Kontrolle
KZV	P=0,23	P=0,62	P=0,046
FHR	P=0,76	P=0,93	P=0,80
A>10	P=0,22	P=0,16	P=0,34
A>15	P=0,79	P=0,59	P=0,61
D	P=0,43	P=0,33	P=0,35
HE	P=0,62	P=0,08	P=0,87
NE	P=0,16	P=0,96	P=0,57

FHR: fetale Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
A>10: Akzeleration über 10 Schläge pro Minute
A>15: Akzeleration über 15 Schläge pro Minute
D: Dezeleration über 20 verlorene Schläge
HE: Hohe Episoden
NE: Niedrige Episoden
KZV: Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz

Das Schwangerschaftsalter bei Geburt und das Gewicht der Kinder waren in der Kontroll-Gruppe niedriger als in der Misoprostol-Gruppe, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Der Zustand der Feten nach der Geburt, der mit Hilfe der Apgar-Skala beurteilt wurde, war in beiden Gruppen vergleichbar. Es wurde auch kein signifikanter Unterschied im Blutgasstatus der Feten (NapH, NvpH, BE) zwischen beiden Gruppen festgestellt.

Die Zahl der operativen Entbindungen in der Misoprostol-Gruppe war höher als in der Kontroll-Gruppe, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Zeit zwischen dem Beginn der Geburtseinleitung mit Cytotec® und Geburt des Kindes betrug 27 Stunden (Medianwert). Die Zeit zwischen der Wehenbeginn und Geburt war in beiden Gruppen vergleichbar (5,0 Stunden in der Misoprostol-Gruppe vs. 6,0 Stunden in der Kontroll-Gruppe). Die Daten wurden in der Tabelle 28 dargestellt.

Tab.28. Charakteristika der Gruppen bei der Geburt

	Misoprostol-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Signifikanztest (T-Student)
SSW bei der Geburt (Median)	40+2	39+5	P=0,85
Geschlecht des Kindes			P=0,84
• männlich	N=26 (59%)	N= 20 (56%)	
• weiblich	N=18 (41%)	N=16 (44%)	
Geburtsmodus:			P=0,31
• Spontangeburt	N=29 (66%)	N=28 (78%)	
• Vakuüm/Löffel	N=9 (20%)	N=4 (11%)	
• s.Sektio	N=6 (14%)	N=4 (11%)	
Gewicht in g (Median)	3575	3360	P=0,07
NapH (Median)	7,23	7,27	P=0,07
NvpH (Median)	7,33	7,34	P=0,7
BE mmol (Median)	-5,2	-4,0	P=0,32
Apgar 1' (Median)	9	8	P=0,022 p<0,05
Apgar 5' (Median)	10	10	P=0,10
Apgar 10' (Median)	10	10	P=0,11
Zeit zwischen Einleitungsbeginn und Geburt in Stunden (Median)	27	-	
Zeit zwischen Wehenbeginn und Geburt in Stunden (Median)	5,0	6,0	P=0,47

3.4. Einfluss von wehenhemmenden Medikamenten auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz.

Die Therapie mit wehenhemmenden Medikamenten hatte keinen Einfluss auf die Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz. Es wurde der Effekt von Partusisten i.v. und Magnesium oral auf die fetale Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman untersucht. In der Gruppe von 24 Patientinnen, die intravenöse tokolytische Therapie brauchten, betragen die Medianwerte der KZV 9,2 ms. In der Gruppe von 29 Frauen unter Magnesiumtherapie lag die Kurzzeitvariation bei 8,0 ms. Um den Einfluss dieser Medikamente auf die fetale Herzfrequenz zu vergleichen, wurde eine Kontroll-Gruppe gebildet. Zu dem Kollektiv gehörten 50 Frauen, die weder Partusisten i.v. noch Magnesium bekommen hatten. Die Kurzzeitvariabilität in der Kontroll-Gruppe war am höchsten und betrug 9,5 ms (Tabelle 29).

Tab.29. KZV in Abhängigkeit von Partusisten i.v. und Magnesium oral.

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
Tokolyse i.v (n=24)	9,7	5,4	7	9,2	10,8	23
Magnesium oral (n=29)	8,5	5	6,4	8,0	9,8	13,6
Kontrolle (n=50)	9,8	5,2	7,0	9,5	12	18,2

Es wurde kein statistisch relevanter Unterschied in der Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz zwischen der Gruppe mit intravenöser Tokolyse und Magnesium Therapie festgestellt. Auch Vergleich von beiden Medikamenten-Gruppen mit dem Kontroll-Kollektiv war statistisch nicht signifikant (Tabelle 30)

Tab.30 Signifikanztest der KZV in Abhängigkeit von Partusisten i.v. und Magnesium oral.

	Signifikanztest T-Student
Tokolyse i.v. vs Magnesium oral	P=0,18 NS
Tokolyse i.v. vs Kontrolle	P=0,33 NS
Magnesium oral vs Kontrolle	P=0,09 NS

3.5. Einfluss vom Schwangerschaftsalter auf die Kurzzeitvariabilität.

Niedrigste Werte der Kurzzeitvariation wurden in der 24. und 25. Schwangerschaftswoche beobachtet. Dies ergab sich aus der Analyse von KZV in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter im Kollektiv von gesunden Schwangeren zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen. In den frühen Schwangerschaftswochen (24-25 SSW) betragen die Werte der KZV 8,2 ms. Ab der 26. SSW war die Kurzzeitvariation höher und ihre Median betrug in der 26-27 SSW: 8,9 ms, in der 28-29 SSW: 8,8 ms, 30-31 SSW: 9,7 ms und 32-33 SSW: 9,6 ms (Tabelle 31).

Tab.31. KZV in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter.

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max
24-25 SSW (n=29)	8,6	4,9	6,1	8,2	9,8	15,5
26-27 SSW (n=37)	9,1	4,8	7,0	8,9	11,2	13,6
28-29 SSW (n=36)	9,4	5,0	8,3	8,8	10,9	16,9
30-31 SSW (n=79)	10,2	5,7	8,3	9,7	11,7	23
32-33 SSW (n=54)	10,4	6,1	8,2	9,6	12,0	18,2

In der Abbildung 3 wurde die graphische Darstellung der Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter vorgestellt.

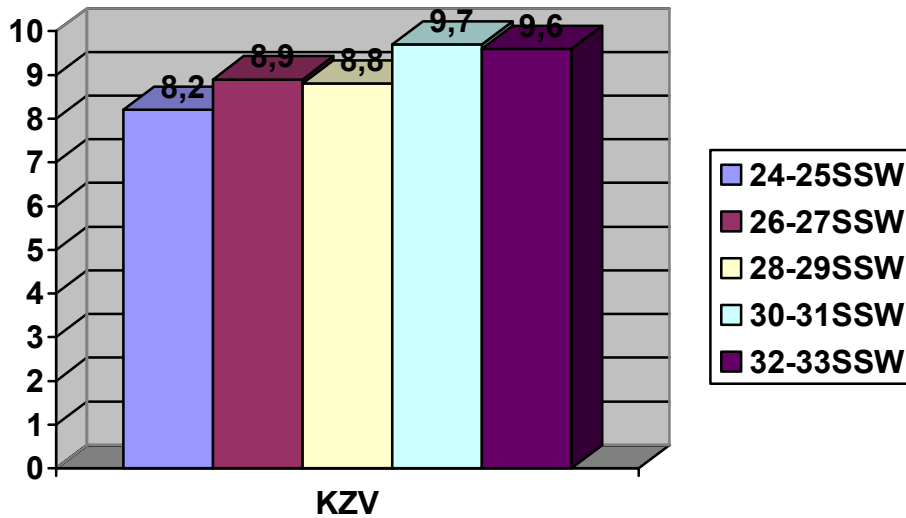


Bild 3. Medienwerte der KZV in Abhängigkeit von dem Schwangerschaftsalter.

Der Unterschied zwischen den Werten der KZV in der 24-25 SSW und 32-33 SSW war statistisch signifikant ($p=0,014$). Es wurde kein statistisch relevanter Unterschied zwischen Kurzzeitvariabilität in der 26-27 SSW, 28-29 SSW sowie 30-31 SSW und 32-33 SSW festgestellt (Tabelle 32).

Tab.32. KZV in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter - Signifikanztest T-Student ($p<0,05$).

Schwangerschaftsalter	Signifikanztest T-Student
24-25 SSW vs 32-33 SSW	P=0,014 p<0,05
26-27 SSW vs 32-33 SSW	P=0,16 NS
28-29 SSW vs 32-33 SSW	P=0,28 NS
31-32 SSW vs 32-33 SSW	P=0,53 NS

3.6. Einfluss des Geschlechts auf die Kurzzeitvariabilität.

Es wurde retrospektiv die Abhängigkeit vom Geschlecht des Kindes auf die Kurzzeitvariabilität in der 33-34 SSW geprüft. Es wurde kein Einfluss des fetalen Geschlechts auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz festgestellt. In der Gruppe von 70 Mädchen betrug zwar der Medianwert von Kurzzeitvariation 8,7 ms und war niedriger als in der Gruppe von 60 Jungen (8,95 ms). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (Tabelle 33).

Tab.33. KZV in Abhängigkeit vom Geschlecht des Kindes

	Mittelwert	Min	25%	50%	75%	Max	Signifikanz-Test
Weiblich (n=70)	9,2	4,8	7,6	8,7	10,9	17,9	P=0,66
Männlich (n=60)	9,5	4,9	7,0	8,95	10,9	23	NS

4. Diskussion.

4.1.1. Fetomaternale Physiologie und Pharmakologie der Steroide.

Die Regulation der Kortisonsekretion in der Schwangerschaft unterliegt mütterlichen sowie kindlichen Einflüssen.

Corticotropin-releasing-factor (CRF), der im Hypothalamus und in der Plazenta synthetisiert wird, ist vom Schwangerschaftsalter abhängig und sein Spiegel steigt im Laufe der Schwangerschaft an. CRF stimuliert beim Feten die Sekretion von Adrenokortikotropin (ACTH) und Dehydroepiandrosteron (DHEA-S) und hat einen Einfluss auf die Prostaglandinsynthese in den Eihäuten. ACTH stimuliert danach die Nebennierenrinde zur Synthese von Kortisol. Dehydroepiandrosteron (DHEA-S) löst durch die Umwandlung in Östriol Kontraktionen im Myometrium aus. Daher wird CRF als wichtiger Faktor für die Auslösung der Geburt betrachtet. Ein hoher Kortisolspiegel hemmt die Sekretion von hypothalamischen CRF und ACTH (feedback-regulation), aber gleichzeitig wird im Synzytiotrophoblasten die CRF-Produktion erhöht (Sauerwald 2000).

Im Metabolismus der Kortikosteroide spielt beim Feten die 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11-beta-HSD-2) eine Rolle. Dieses Enzym wurde in der Plazenta nachgewiesen. Es inaktiviert Kortisol (Shams 1998). Die Aktivität der 11-beta-HSD-2 hängt von dem Gestationsalter ab und ist bei IUGR, Präeklampsie erniedrigt. Infektionsparameter wie Prostaglandine und Leukotriene (B4) können die 11-beta-HSD-2 inaktivieren.

11-beta-HSD-2 hat geringen Einfluss auf die maternal verabreichten Glukokortikosteroide, die in hohem Anteil über die Plazenta zum Feten übergehen.

Nach der Gabe von 12mg Bethametason wird im maternalen Blut 75 µg Kortisolequivalent/dl und im fetalen Blut 15µg Kortisolequivalent/dl nachgewiesen (1/5 der mütterlichen Konzentration). Bei einem Feten von 750 g entspricht diese Dosis einer Behandlung mit 3 mg/kg/d Kortisol (Groneck 2001). Maternal verabreichte Kortikosteroiden besetzen ca 75% der fetalen Steroidenrezeptoren. Liggins konnte für Betamethason im Kreislauf der Mutter eine Halbwertszeit von sechs Stunden feststellen. Nach 48 Stunden war ein Nachweis des Medikaments nicht mehr möglich. Im fetalen Kreislauf betrug die Halbwertszeit 12 Stunden. 40 Stunden nach der Applikation war Betamethason nicht mehr nachweisbar. Es muss betont werden, dass die Zeit der Wirkung der Glukokortikosteroiden im Gewebe länger als seine Nachweisbarkeit in dem Plasma ist, weil die Dissoziation der Steroide von seinem Rezeptor relativ langsam erfolgt (Günter 2004).

Die aktiven, ungebundenen Glukokortikoide beeinflussen die m-RNA-Synthese in Alveolen und die Sekretion des Surfactant. Die Steroidhormone zeigen die Wirkung intrazellulär nach Bindung an einem plasmatischem Rezeptor. Der Hormon-Rezeptor-Komplex bindet im Zellkern an Kernrezeptoren. Es kommt zur DNA Entspiralisierung und es wird mit Hilfe der RNS-Polymerase eine m-RNA gebildet. Diese Messenger-RNA leitet im Zytoplasma die Synthese von Protein und Enzymen an Ribosomen ein, die die Surfactant-Bildung fördern. Das Surfactant wird in den Pneumozyten der Lungenalveolen (»Deckzellen«) gebildet. Es ist ein lecithinhaltiges Phospholipid, das als grenzflächenaktive Substanz die Alveolaroberflächenspannung verringert und dadurch Atelektasen verhindert. Sein Verlust ist bedeutsam für die Pathogenese der Schocklunge. Das Fehlen des Faktors bewirkt bei unreifen Neugeborenen das Atemnotsyndrom und gilt als Ursache für ca. $\frac{1}{3}$ der neonatalen Todesfälle. Surfactant-Mangel verursacht verminderte Lungencompliance, Mikroatelektasen, vermehrten kardiopulmonalen Shunt, kardialen Rechts-links-Shunt über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus sowie eine verminderte pulmonale Kapillardiffusion. Die Folge ist eine reduzierte Blutsauerstoffsättigung und bronchopulmonale Dysplasie.

Steroide bewirken auch eine erhöhte pulmonale Compliance und ein grösseres Lungenvolumen, daraus resultiert eine verbesserte Lungenfunktion, eine verstärkte Wirkung der postpartalen Surfactantbehandlung und dadurch eine größere Überlebenschance der Kinder (Günter 2004).

4.1.2. Empfehlungen des National Institutes of Health zur antenatalen Glukokortikoidgabe

Die erste Studie, die auf Nutzen der antepartalen Kortikosteroidenverabreichung bei drohender Frühgeburt deutete, wurde im Jahr 1972 vom Liggins und Howie veröffentlicht. Sie haben festgestellt, dass durch die Anwendung von Betamethason bei drohender Frühgeburt die Rate von Todesfällen von 15,4 auf 5,3% und Atemnotsyndroms von 24,9 auf 4,3% gesenkt werden konnte. Seitdem wurde eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt, die die Lungenreifeförderung ausgewertet haben. Das National Institutes of Health (NIH) hat die Ergebnisse bewertet und im Jahr 1994 die Empfehlungen zur Anwendung der Steoidtherapie gegeben (Tabelle 27).

Tab. 27. Empfehlung zur Steroidtherapie (NIH 1994). A: guter Nachweis für die Wirksamkeit, B: ausreichender Nachweis für die Wirksamkeit, C: unzureichender Nachweis für oder gegen die Wirksamkeit, D: ausreichender Nachweis gegen Wirksamkeit, E: guter Nachweis gegen die Wirksamkeit.

	Empfehlungen zur Anwendung
Behandlungs-Entbindungs-Intervall	
<ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 24 Std • Von 24 Std bis 7 Tage • Über 7 Tage 	<p>B</p> <p>A</p> <p>C</p>
Schwangerschaftsalter	
<ul style="list-style-type: none"> • 24-28 SSW • 29-34 SSW • über 34 SSW 	<p>A</p> <p>A</p> <p>C</p>
Vorz. Blasensprung	B
Kindl. Outcome	
<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • RDS • IVH 	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>

Der größte Effekt der Steroidtherapie ist bei der Entbindung 24 Stunden bis 7 Tage nach der Verabreichung und für ein Schwangerschaftsalter zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen zu erwarten. Die pränatale Behandlung mit Kortikosteroiden hat einen relevanten Einfluss auf die Senkung der kindlichen Mortalität, die Inzidenz eines Atemnotsyndroms und die Ausbildung von intraventrikulären Hämorrhagien.

Nach dieser Veröffentlichung ist in den USA die Häufigkeit der Steroid-Behandlung bei Feten mit einem Schätzwert zwischen 501-1500g von 12-18% auf 60 % angestiegen. Laut Rheinischer Perinatalstatistik aus dem Jahre 1998 wurde bei ca 60% der Frühgeborenen die Lungenreifeinduktion durchgeführt (Sauerwald 2000). Planer hat 1995 Mitglieder der Society for Maternal-Fetal Medizin nach Durchführung der Lungenreifetherapie befragt, was mit folgenden Ergebnissen resultierte: 96% der Mitglieder geben mindestens ein Zyklus des Steroid, 92%

verabreichen Kortikosteroid bei weiter drohender Frühgeburt in wöchentlichen Abständen und 50% wiederholen die Lungenreifeinduktion auch ohne Indikation (Sauerwald 2000).

Der Einfluss der einmaligen Steroidtherapie mit Betamethason auf den Zustand der Kinder wurde im Jahr 2003 in der Cochrane-Metaanalyse zusammengefasst (Tabelle 28).

Tab.28. Auszug aus der Metaanalyse von Crowley (Cochrane Review 2003)

Parameter	OR (95% CI)	Signifikanz
RDS (gesamt)	0,53 (0,44-0,63)	P<0,001
Neonatale Mortalität	0,60 (0,48-0,75)	P<0,001
IVH (Ultraschall)	0,48 (0,32-0,72)	P<0,001
NEC	0,59 (0,32-1,09)	P=0,09
Neonatale Infektion	0,82 (0,57-1,22)	P=0,30
Maternale Infektion	1,31 (0,99-1,73)	P=0,06
Neurologische Veränderungen	0,61 (0,36-1,08)	P=0,09

4.1.3. Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Therapie.

Die Nebenwirkungen der pränatalen Kortikosteroidbehandlung wurden bei Mutter und Kind sowohl während der Schwangerschaft als auch nach der Geburt beobachtet. Das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen ist größer bei der wiederholten Steroidapplikation.

Kortikosteroide können das fetale Wachstum beeinflussen. In retrospektiven Studien von Abbasi et al., Elimian et al. und Sinervo et al. waren die Geburtsgewichte nach präpartaler, besonders wiederholter Steroidverabreichung vermindert. Banks et al. hat in seiner Studie ein signifikant vermindertes Geburtsgewicht nach der wiederholter Steroidgabe festgestellt. In mehreren weiteren Studien von Prat et al., Vermillion et al., Wijnberger et al. wurden keine relevante Unterschiede beobachtet.

Die Wachstumsverminderung kann neben Körper- und Lungengewicht auch den Kopfumfang des Kindes betreffen. Diese Hypothese wurde vom French et al. bestätigt, der eine signifikante Verminderung des Kopfumfanges von 0,74 cm nach zwei Zyklen und 1,02 cm nach drei Zyklen

der Lungenreifeförderung festgestellt hat. Andere Autoren, wie Guinn et al. und Elimian et al. konnten keine relevante Unterschiede beobachten.

Es wird vermutet, dass die Lungenreifetherapie, vor allem bei wiederholter Gabe, das Risiko der intraventrikulären Hämorrhagien hebt. Diese Hypothese wird gestützt durch die Studie von Abassi et al. und Guinn et al. Andere Untersucher, wie Banks et al., Pratt et al., Smith et al., Wijnberger et al. konnten keinen relevanten Zusammenhang zwischen Steroidgabe und Rate von intraventrikulären Hämorrhagien finden.

Durch die immunsuppressive Wirkung können Steroide das Risiko der maternalen und fetalen Infektion erhöhen. In der prospektiven Studie von Crowley konnte durch einmalige Glukokortikosteroidgabe keine klinisch signifikante Erhöhung des Infektionsrisikos nachgewiesen werden. Die meisten Untersucher, wie Dirnberger et al., Driul et al., Jazayeri et al., Sinervo et al., konnten keine signifikant höhere Prävalenz der neonatalen Sepsis nach der wiederholten Lungenreifeförderung beobachten. Im Gegensatz dazu konnte Vermillion et al. eine signifikante Zunahme der frühen Sepsis, Chorioamnionitis und Endometritis bei Mütter bei multipler Steroidgabe bei Frühgeborenen mit vorzeitigem Blasensprung vor der 34 SSW feststellen.

Das erhöhte Risiko maternaler Infektionen und Endometritiden nach der multipler Steroidengabe fanden ausser Vermillion auch Abbasi et al. (3 vs. 10%; $p=0,013$ bzw. 4,1 vs. 13,4%; $p=0,001$). Pratt et al. und Sinervo et al. konnten diese Hypothese nicht bestätigen.

Einen Zusammenhang zwischen Steroidgabe und Chorioamnionitis hat Vermillio et al. festgestellt (0,8 vs 7,0%; $p<0,001$). Auch Abbasi et al. hat der Effekt beschrieben, aber die Korrelation war in seiner Studie nicht signifikant.

Glukokortikosteroide haben einen Einfluss auf die Steuerung der Hirnentwicklung. Sie regulieren die Reifung von Oligodendroglia, welche Myelin produzieren und können die Myelinisierung von Nervenfasern hemmen (Groneck 2001). Esplin et al. hat die mentale (Mental Development Index, MDI) und psychomotorische Entwicklung (Psychomotor Development Index, PDI) von Neugeborenen ohne Steroidtherapie, nach einmaliger Steroid-Gabe und nach ≥ 2 Gaben verglichen. Er hat keinen signifikanten Unterschied der MDI zwischen den Gruppen festgestellt, aber relevant niedrigere PDI-Scores in der Gruppe mit der multiplen Steroid-Gabe. Doyle et al. hat beobachtet, dass Kinder, deren Mütter ein Zyklus Betamethason während der Schwangerschaft erhalten hatten, im Alter von 14 Jahren signifikant grösser waren und bessere kognitive Fähigkeiten hatten als Kinder, deren Mütter keine Kortikosteroidbehandlung erhalten haben. In einer anderen Studie wurde eine Kernspintomographie der Neugeborenen, deren Mütter multiple Steroidgaben während der Schwangerschaft erhalten hatten mit der

Untersuchung von Neugeborenen, deren Mütter nicht mit Steroiden behandelt wurden, verglichen. Bei vergleichbaren Volumina der Gehirne, hatten die Steroid-behandelten Kinder eine signifikant geringere Oberfläche des Gehirns und einen erniedrigten Index der Korteksentwicklung.

Eine weitere wichtige Nebenwirkung der Steroidgabe kann eine Depression der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse sein. Die Studie von Ng et al. zeigte, dass eine schwerwiegende Beeinträchtigung der neonatalen Nebennierenfunktion nach mehrfacher Steroidgabe nicht besteht. Dennoch muss mit einer leichten Unterfunktion gerechnet werden. Ballard et al. konnte auch bei Kindern, die innerhalb von drei Tage nach der ersten Steroidgabe geboren wurden, eine vorläufige Suppression der adrenalen Funktion beobachten, die Neugeborenen konnten aber adäquat auf Geburtsstress reagieren.

Das neonatale Cushingsyndrom nach multiplen präpartalen Kortikoidverabreichungen ist offensichtlich auf Einzelbeobachtungen beschränkt.

Ein erhöhtes Risiko der immunologischen Erkrankungen, wie Allergien, Asthma bronchiale, nach der präpartalen Steroidbehandlung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Der Einfluss der antenataler Kortikosteroidgabe auf die mütterliche Nebennierenfunktion ist klinisch nicht relevant.

Nach der Steroidgabe kommt es in der Regel zu laborchemischen Veränderungen in Form einer Leukozytose (Luttkus 1993). Andere Infektionsparameter sind dabei oft normal.

In mehreren Studien wurde ein dämpfender Effekt der Betamethasonbehandlung auf die fetale Herzfrequenz sowie Kinds- und Atembewegungen beschrieben.

4.1.4. Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenz

Derks et al. hatten im Jahr 1995 eine Gruppe von 31 Patientinnen mit einem Gestationsalter zwischen 26-32 Schwangerschaftswochen und dem Risiko einer Frühgeburt untersucht. Folgende Indikation war gegeben: IUGR mit oder ohne Praeeklampsie, Doppler Auffälligkeiten in der Arteria umbilicalis, Plazenta praevia, vaginale Blutung, vorzeitiger Blasensprung ohne klinischen Zeichen der Infektion und vorzeitige Wehentätigkeit. Die Patientinnen wurden kardiotokegraphisch vor der Betamethason-Gabe und 4 Tage danach (Tag 0-4) untersucht. Zur Studie wurde ein Kardiotokegraph Hewlett Packard 8040A benutzt und alle erhobenen Daten wurden mit dem System 8000 FHR von Oxford Sonicaid Ltd analysiert. Derks et al. hat auch fetale Bewegungen sowie Atem- und Augen-Bewegungen nach der Steroidgabe untersucht. Er hat keinen statistisch relevanten Unterschied bezüglich Basalherzfrequenz zwischen Tagen 0-4

festgestellt. Die Kurzzeitvariabilität und die Langzeitvariabilität waren statistisch niedriger 48 und 72 Stunden nach der Betamethason-Gabe aber nach 96 Stunden waren ihre Werte wieder mit den Aufzeichnungen vor der Medikament-Gabe vergleichbar. Das niedrigste Niveau der Langzeit-Variationen betrug 26 ms und wurde in der 26. SSW beobachtet. Die LZV-Werte stiegen bis 30 ms in der 30 SSW und blieben danach konstant auf diesem Niveau. Eine maternale Betamethason-Gabe hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Dezelerationen.

In der Studie von Mulder et al. (1997) wurde der Effekt von Betamethason und Dexamethason auf den Feten untersucht. In dieser Studie wurden Frauen zwischen 26-33 Schwangerschaftswochen eingeschlossen, bei denen ein Risiko der Frühgeburtlichkeit festgestellt wurde. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Betamethason-Gruppe (Gruppe I; n=30) und Dexamethason-Gruppe (Gruppe II; n=30). Indikationen zur Steroid-Therapie waren IUGR unter 5. Perzentile mit oder ohne Praeeklampsie, Plazenta praevia, vaginale Blutung, vorzeitiger Blasensprung, Hypertonie der Mutter, Uterus myomatosus. Zu der kardiokographischen Analyse wurde das Oxford Sonicaid Ltd. Programm benutzt. Alle Daten wurden vor der Steroid-Gabe (Tag 0) und 4 Tage danach untersucht.

Es wurde kein statistischer Unterschied in der Basalherzfrequenz zwischen dem Tag 0 und allen anderen Tagen beobachtet.

Die Kurzzeitvariabilität und die Langzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz waren am zweiten und dritten Tag nach der ersten Batamethason-Dosis relevant erniedrigt. 48 Stunden nach der Betamethason-Verabreichung betrug der KZV-Abfall 12,5 % und 72 Stunden danach 11,7 %. Der LZV-Abfall betrug in diesen Tagen 18,9% und 13,8%. In der Dexametahson-Gruppe wurde am ersten Tag nach der Steroid-Gabe die Basalherzfrequenz um 3,1% reduziert und die Kurzzeitvariabilität 23,7% erhöht. In beiden Gruppen erreichten alle Parameter nach 96 Stunden das Ausgangs-Niveau.

In beiden Gruppen wurde kein Unterschied zwischen Indikation zur Steroidgabe sowie Schwangerschaftsalter während der Therapie festgestellt.

In einer randomisierten Studie von Magee (1997) wurde der Einfluss von Betamethason und Dexamethason auf die fetale Herzfunktion analysiert. 29 Patientinnen wurden in die Betamethason-Gruppe und 30 in die Dexamethason-Gruppe eingeschlossen. Indikationen zur Therapie waren Hypertonie oder Praeeklampsie, vorzeitige Wehentätigkeit und vaginale Blutung. Alle CTG-Aufzeichnungen wurden mit dem Oxford Sonicaid 8002 Computersystem analysiert.

Die Daten vor der Lungenreife- Therapie wurden in der Tabelle 29 dargestellt.

Tab.29. Kardiotokographische Parameter vor der Lungenreifetherapie. Medianwert ist angegeben.

Parameter	Betamethason (n=29)	Dexamethason (n=30)
Aufzeichnungslänge (Min.)	60,0	60,0
FHF	144,0	145,0
Hohe Episoden	6,0	16,0
Niedrige Episoden	9,0	7,0
LZV	34,5	39,5
KZV	6,5	7,0
Fetale Bewegungen	36,0	30,0
Akzelerationen	7,0	7,0
Dezelerationen	2,0	2,0

FHF-fetale Herzfrequenz

LZV-Langzeitvariabilität

KZV-Kurzzeitvariabilität

24 und 48 Stunden nach dem Anfang der Therapie mit Betamethason und Dexamethason wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Parametern vor der Behandlung und danach beobachtet (Tabelle 30).

Tab. 30. Kardiotokographische Parameter nach der Lungenreifetherapie. Alle Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$, Mann-Whitney U Test). Medianwert ist eingegeben. (Magee et al., 1997).

	Betamethason	Dexamethason
Tag 0 vs Tag 1	(n=26)	(n=26)
FHF	-3,0	-9,0
Hohe Episoden	0,0	3,5
Niedrige Episoden	-1,5	0,0
LZV	4,4	2,2
KZV	1,5	0,7
Fetale Bewegungen	-17,0	-13,0
Akzelerationen	0,0	-1,0
Dezelerationen	0,0	-0,5
Tag 0 vs Tag 2	(n=20)	(n=22)
FHF	-2,0	1,5
Hohe Episoden	0,0	-3,0
Niedrige Episoden	3,5	-1,0
LZV	-2,1	-1,9
KZV	-0,3	-0,7
Fetale Bewegungen	4,0	2,5
Akzelerationen	0,5	-1,0
Dezelerationen	0	-0,5

FHF-fetale Herzfrequenz

LZV-Langzeitvariabilität

KZV-Kurzzeitvariabilität

Eine weitere Arbeit zum Thema des Einflusses von Betamethason und Dexamethason auf die fetale Herzfrequenz wurde im Jahr 1999 veröffentlicht (Rotmensch et al 1999). Es wurden 46 Patientinnen zwischen 27-34 Schwangerschaftswochen in die Studie eingeschlossen. Zu den Indikationen zur Steroidgabe gehörten vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung, mütterliche Hypertonie und fetale Wachstumsretardierung, vaginale Blutung. 22 Frauen hatten Bethametason zwei mal 12 mg intramuskulär in einem Abstand von 24 Stunden bekommen. 24

Schwangere wurden mit Dexamethason zwei mal 12 mg intramuskulär behandelt. Die fetale Herzfrequenzanalyse wurde vor der Steroid-Gabe sowie 4 Tage danach mit dem Oxford Sonicaid System analysiert.

Die Zahl von Akzelerationen, Länge der hohen Episoden und Langzeitvariation sowie Kurzzeitvariabilität waren 48 Stunden nach der Kortikosteroid-Therapie signifikant erniedrigt. Der Effekt war deutlicher in der Betamethason-Gruppe als in dem Dexamethason-Kollektiv ($p < 0,01$ für hohen Episoden; $p < 0,005$ für Kurzzeitvariationen; $p < 0,05$ für Langzeitvariationen). Es wurde bei keinem Feten die Kurzzeitvariabilität unter 3 ms registriert.

Die basale Herzfrequenz und die Zahl von Dezelerationen haben sich nicht relevant nach der Steroid-Verabreichung in beiden Gruppen unterschieden.

Alle Herzfrequenzparameter waren 96 Stunden nach der Therapie mit Ausgangswerten auf vergleichbarem Niveau.

4.2.1. Misoprostol- Medikamentbeschreibung.

Misoprostol (Cytotec®) ist ein Prostaglandin E1 Analogon, das zur Prevention und Therapie von Gastro- und Duodenalulzera, besonders bei gleichzeitiger Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika zugelassen ist. Nach neueren Studien bindet es auch selektiv an die EP-2 und EP-3-Rezeptoren des graviden Uterus und wirkt damit kontraktionsauslösend.

Die maximale Serumkonzentration des aktiven Produkts der Misoprostolsäure findet man nach oraler Gabe nach 34 ± 17 Minuten (Lukoschus, 2003). Erste Uteruskontraktionen treten 20 Minuten nach der Verabreichung auf. Die Halbwertszeit von Misoprostol beträgt 24-40 Minuten und die Elimination erfolgt zu 70% über Urin. Misoprostol besitzt eine hohe Effektivität, hohe Licht- und Temperaturstabilität, ist einfach in der Anwendung und preiswert (Fiala, 2003).

In der Gynäkologie und Geburtshilfe kann Misoprostol bei der Abortinduktion, Schwangerschaftsabbruch, Geburtseinleitung und postpartaler Blutung sinnvoll angewendet werden.

Über den Einsatz von Misoprostol bei status post sectionem besteht wegen des Risikos einer Ruptur im Bereich der Narbe kein allgemeiner Konsensus.

Als einziges PGE1 hat Misoprostol keine Nebenwirkungen auf die Bronchien und das Gefäßsystem. Nach der Anwendung können Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Fieber auftreten. Die einzige klinisch relevante Nebenwirkung ist ein Überstimulationssyndrom der Gebärmutter mit einer Gefahr der Uterusruptur. Trotz fehlender Zulassung für die Anwendung in

Gynäkologie und Geburtshilfe wird Misoprostol im Rahmen der Therapiefreiheit nach Aufklärung und Beachtung der Kontraindikationen häufig angewendet.

4.2.2. Empfehlungen zur Geburtseinleitung mit Misoprostol.

Misoprostol ist zurzeit in Deutschland für die Prophylaxe und Therapie von Magengeschwüren zugelassen. Dieses PGE1 stellt aber auch in der Geburtshilfe, bei der Geburtseinleitung eine sinnvolle Alternative zu anderen Prostaglandinpräparaten. Die ersten Studien zur vaginalen Misoprostolverabreichung bei der Geburtseinleitung im Vergleich mit anderen Standardmethoden fanden im Jahr 1992 statt. Seitdem wurden zahlreiche Versuche unternommen um die optimale Verabreichungsmethode, Dosierung und Applikationsintervalle festzustellen.

Nach ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) soll zur Geburteinleitung eine vaginale Gabe von 25 µg Misoprostol im Abstand von drei bis vier Stunden erfolgen.

Nach Lukoschus ist auch die orale Gabe von 25 µg Misoprostol eine effektive Methode der Geburtseinleitung, besonders beim vorzeitigen Blasensprung.

Viele Autoren postulieren, dass zur Geburtseileitung die vaginale Applikation von 50µg Misoprostol alle 6 Stunden oder eine orale Verabreichung von 100 µg Cytotec® alle 4 Stunden, eine grosse Effektivität und Sicherheit garantieren.

Papanikolaou et al. empfehlen in einer Studie eine vaginale Gabe von 25 µg Misoprostol als eine „Initialdosis“ mit folgender Gabe von 50 µg alle 9 Stunden. Die Gabe von 25µg Misoprostol soll das Risiko der Hyperstimulation der Gebärmutter reduzieren. Zur Aufklärung des Verfahrens wurde eine Studie von Lyons angegeben, der beobachtet hat, dass bei schwangeren Ratten Misoprostol effektiver auf das Myometrium als auf die Zervix wirkt. Um die PGE2- Produktion in der Zervix auszulösen musste eine höhere Dosis von Misoprostol gegeben werden als im Myometrium. Ausserdem sind die Prostaglandin E2-Rezeptoren im Myomterium mehr exponiert als in der Zervix. Deshalb soll Misoprostol in erster Linie die Wehentätigkeit auslösen und erst danach die Zervixreifung unterstützen. Um die Kontraktionsbereitschaft mit dem Zervixbefund zu synchronisieren soll deswegen eine „Initialdosis“ verabreicht werden.

In unserer Studie wurde Misoprostol nach dem Klinikstandard oral, drei mal täglich im Abstand von vier Stunden in steigender Dosierung verabreicht. Beginnend mit der „Test-Dosis“ von 25 µg Misoprostol, wurde am ersten Tag der Geburtseinleitung noch zweimal 50 µg Cytotec®

verabreicht. Am zweiten Tag wurde 50-100-100 µg Cytotec® gegeben und an den folgenden Tagen dreimal täglich 100µg.

4.2.3. Nebenwirkungen bei dem Einsatz von Misoprostol.

Zu den Nebenwirkungen der Misoprostol gehören Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit, die aber erst beim Einsatz von mehr als 400 µg innerhalb von 6 Stunden auftreten können.

Klinisch relevant ist eine Überstimulation der Gebärmutter, die oft mit dem Abgang von Mekonium als Ausdruck des fetalen Sauerstoffmangels verbunden ist. Die Gefahr einer Uterusruptur, ein erhöhtes Schnittentbindungsrisiko und Veränderungen der fetalen Herzfunktion müssen darüber hinaus erwähnt werden.

Überstimulation der Gebärmutter kann definiert werden als Auftreten von mehr als fünf Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten oder als Kontraktionsdauer von mindestens zwei Minuten werden. Veränderungen der fetalen Herzfrequenz können in Form einer verminderten Kurzzeit- und Langzeitvariabilität auftreten, sowie als Auftreten von späten und variablen Dezelerationen, Bradykardie und niedrigen Episoden.

In einer Studie von Ramsey et al. (2005) wurden Veränderungen der fetalen Herzfrequenz nach der Gabe von Misoprostol, Dinoproston Gel und Dinoproston Pessar untersucht. 35 Patientinnen hatten 50 µg Misoprostol oral zweimal im Abstand von 6 Stunden bekommen. 38 Frauen wurden mit Dinoproston Gel in Dosis von 0,5 mg zweimal alle 6 Stunden eingeleitet. Bei 38 Patientinnen wurde 10 mg Dinoproston Pessar intravaginal für 12 Stunden eingesetzt. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich mütterlichen Alters, Schwangerschaftsalters, Bishop Score bei der Aufnahme und Parität zwischen den Gruppen festgestellt. Kardiotokographische Veränderungen innerhalb von 12 Stunden nach dem Einleitungsbeginn waren in der Misoprostol-Gruppe häufiger als in den beiden anderen Gruppen (Tab. 31).

Tab.31 Kardiotokographische Veränderungen innerhalb von 12 Stunden nach dem Einleitungsbeginn.

	Dinoproston Gel	Dinoproston Pessar	Misoprostol
Alle Veränderungen	31,4%	21,1%	55,3%
Dauerkontraktionen	28,6%	13,2%	44,7%
Tachysystole	11,4%	7,9%	42,1%
Hyperstimulationssyndrom	5,7%	5,3%	13,2%

Das Auftreten von Dauerkontraktionen, definiert als Kontraktionsdauer von mehr als 2 Minuten, sowie Tachysystolie, die bei mindestens 6 Kontraktionen innerhalb von 10 Minuten in zwei nacheinander folgenden 10-Minuten-Abschnitten festgestellt wurde, war in der Misoprostol-Gruppe signifikant häufiger als in den beiden Dinoproston-Gruppen. Hyperstimulationssyndrom, definiert als Auftreten von fetalen Tachykardie, späten Dezelerationen, Bradykardie oder LZV-Veränderungen, war in allen Gruppen vergleichbar. Ramsey versuchte auch die Zeit des Auftretens von diesen Veränderungen nach dem Einsatz von Medikamenten festzustellen. 39% der Frauen in der Misoprostol-Gruppe hatten auffällige kardiokographische Befunde innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Einleitungsbeginn, was signifikant mehr im Vergleich mit Dinoproston-Gel-Gruppe (17,1%) und Dinoproston-Pessar-Kollektiv (7,9%) war. Innerhalb von 12 Stunden hatte 47,4% der Patientinnen nach dem Einleitung mit Misoprostol kardiokographische Abweichungen, wobei in der Dinoproston-Gel-Gruppe und Dinoproston-Pessar-Gruppe lag die Zahl entsprechend bei 20% und 10,5%.

In der Studie von Papanikolaou (2004) wurden 80 Frauen nach der Geburtseinleitung mit Misoprostol und 83 nach der Einleitung mit Dinoproston untersucht. Zu den Einschlusskriterien gehörten mütterliches Alter über 18 Jahre, Nulliparität, Einlingsschwangerschaft, Gestationsalter von mindestens 285 Tagen, Schädelage, Bishop Score von höchstens 5, Ausschluss eines Blasensprungs und reaktiver non-stress-Test. Ausschlusskriterien waren Plazenta praevia, Zustand nach Uterusoperation, antenatale Komplikationen und Kontraindikationen zur Verabreichung von Prostaglandinen. Misoprostol wurde in der Dosis von 50 µg und Dinoprostol in der Dosis von 3 mg intravaginal alle 9 Stunden verabreicht. Bei 10 Schwangeren in der Misoprostol-Gruppe (12,6%) und 3 in dem Dinoproston-Kollektiv (3,6%) wurde die Überstimulation der Gebärmutter in Form von häufiger Wehentätigkeit beobachtet. Eine Dauerkontraktion des Uterus von mindestens zwei Minuten wurde bei zwei Patientinnen nach der Misoprostol-Stimulation (2,5%) und einer Frau nach der Gabe von Dinoproston (1,2%) festgestellt. Die Zahl von auffälligen Herzfrequenzveränderungen war in der Misoprostol-Gruppe höher als nach der Geburtseinleitung mit Dinoproston. In der ersten Gruppe wurde bei 18 Frauen (22,5 %) und in der zweiten Gruppe bei 10 Schwangeren (12%) eine abnormale Herzfrequenz festgestellt. Mekoniumabgang wurde Gruppenentsprechend in 15 (18,8%) und 7 (9,6%) Fälle beobachtet. Bei sechs Frauen in der Misoprostol-Gruppe (7,5%) und elf Schwangeren in dem Dinoproston-Kollektiv (13,3%) wurde Kaiserschnittentbindung durchgeführt. Die Indikationen zur Sectio in beiden Gruppen wurden in der Tabelle 32 dargestellt.

Tab.32. Indikationen zur Sectio nach der Geburtseinleitung mit Misoprostol und Dinoproston.

	Misoprostol n=80 (%)	Dinoproston n=83 (%)	Signifikanz-Test
Abnorme fetale Herzfrequenz	4 (5,0%)	6 (7,2%)	NS
Geburtsstillstand	1 (1,3%)	2 (2,4%)	NS
Missverhältnis	1 (1,3%)	2 (2,4%)	NS
Misslungene Einleitung	0 (0%)	1 (1,2%)	NS

In einer Studie von Caliskan (2005) wurden der Effekt und die Sicherheit einer Geburtseinleitung mit Misoprostol oral und vaginal verglichen. Bei 80 Schwangeren wurde Misoprostol in der Dosis von 50 µg vaginal und bei 80 Frauen 50 µg sublingual alle vier Stunden verabreicht. Nach der sublingualen Gabe von Misoprostol wurde eine höhere Rate der Gebärmutterüberstimulation (n=14, 17,5%) als nach der vaginalen Gabe (n=3, 3,8%) beobachtet. Der Unterschied war statistisch signifikant (p=0,005). Auch die Zahl der Kaiserschnittentbindungen wegen Auffälligkeiten in der fetalen Herzfrequenz war nach der sublingualen Gabe höher als nach der vaginalen Applikation (n= 12, (15%) vs. n=7, (8,8%) entsprechend). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht relevant.

Lo et al. (2003) hat die Wirkung von Misoprostol nach dem vorzeitigen Blasensprung am Termin untersucht. 51 Frauen in der Untersuchungsgruppe haben 100 µg Misoprostol oral maximal zweimal im Abstand von 4 Stunden bekommen. 51 Patientinnen im Kontrollkollektiv haben Plazebo in gleichen zeitlichen Abständen bekommen. Obwohl die Tachysystolie-Rate in der Misoprostol-Gruppe bei 25% lag, Hyperstimulationssyndrom mit Herzfrequenzveränderungen wurde nur bei drei Frauen festgestellt. Der Zustand der Neugeborenen war in beiden Gruppen vergleichbar.

Lukoschus et al (2003) hat in einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie eine Effektivität der Kombination von vaginal und oral verabreichtem Misoprostol mit alleiniger oraler Misoprostolgabe bei 40 Schwangeren untersucht. Die Patientinnen in der vaginal-oralen-Gruppe haben erste Dosis von 50 µg Misoprostol oral erhalten. Danach wurde 50 µg Misoprostol

oral im Abstand von vier Stunden verabreicht. In der Gruppe mit oraler Misoprostolgabe wurde Cytotec® in der Dosis von 50 µg alle vier Stunden gegeben. Die Sectionrate war nach kombinierter Gabe von Misoprostol mit 65% (n=13/20) vergleichbar mit 70% (n=14/20) in der oralen Gruppe (p=1,00). Die Kombination von vaginal-oral appliziertem Misoprostol war jedoch höher mit fetaler Stresssituation im Vergleich mit der Gruppe mit oraler Cytotec®-Gabe assoziiert. Bei acht von 13 Schwangeren (61,5%) nach der vaginal-oraler Misoprostolgabe wurde aufgrund der fetalen Herzveränderungen eine Indikation zur Kaiserschnittentbindung gestellt. In der oralen Gruppe dagegen stellte ein abnormales Herzfrequenzmuster nur bei drei von 14 Patientinnen (21,4%) eine Indikation zur Sectio dar.

Effektivität und Sicherheit des Misoprostols hat auch Hofmeyr et al. (2001) in einer Studie festgestellt. 346 Patientinnen haben Misoprostol oral bekommen und bei 349 Frauen wurde Dinoproston 2mg vaginal im Abstand von 6 Stunden verabreicht. Ein Spontanpartus innerhalb von 24 Stunden nach dem Einleitungsbeginn wurde bei 62% in der Misoprostol-Gruppe und 64% in der Dinoproston-Gruppe erreicht. Die Rate von Kaiserschnittentbindungen lag entsprechend bei 20% und 16% (RR 0,80; 95% CI 0,58-1,11). Ein Hyperstimulationssyndrom mit Herzfrequenzveränderungen wurde bei 4% Frauen in der Misoprostol-Gruppe 3% Patientinnen nach der Dinoproston-Einleitung festgestellt. Es wurde kein signifikanter Unterschied bei dem Zustand der Neugeborenen zwischen beiden Gruppen beobachtet.

In einer randomisierten Kontrollstudie von Langenegger (2004) wurde Effektivität und der Einfluss von Misoprostol und Dinoproston auf die fetale Herzfrequenz untersucht. Bei 96 Patientinnen wurde zur Geburtseinleitung Misoprostol oral in der Dosis von 50 µg alle vier Stunden verabreicht. 95 Frauen haben 0,5 mg Dinoproston vaginal im Abstand von sechs Stunden zur Stimulation der Gebärmutter bekommen. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich fetalen Herzfrequenzmusters zwischen beiden Gruppen beobachtet. Die Variabilität der fetalen Herzfrequenz 60 Minuten nach der Medikamentenverabreichung war jedoch relevant niedriger in der Dinoproston-Gruppe als in dem Misoprostol-Kollektiv (RR 0,33; 95% CI 0,14-0,77).

In unserer Studie wurde kein Fall der Überstimulation der Gebärmutter festgestellt. Die Section-Rate lag nach dem Einsatz von Misoprostol bei 14% und war mit dem Kontrollkollektiv vergleichbar.

4.3. Einfluss von wehenhemmenden Medikamenten auf die fetale Herzfrequenz- Literaturübersicht.

Im weiteren Verlauf der Studie wurde der Effekt von wehenhemmenden Medikamenten auf die fetale Herzfunktion untersucht. Aus der von uns durchgeführten Analyse ergab sich, dass die Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit mit Partusisten i.v. oder Magnesium oral keinen Einfluss auf die Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz hatte.

Ähnliche Beobachtungen hatte Canez et al., der bei 57 Patientinnen eine intravenöse Magnesium-Therapie mit der folgenden CTG-Kontrolle durchgeführt hat. Bei einem Mg-Spiegel zwischen 2,3 und 7,4 mEq/l war die Kurzzeitvariabilität mit dem Kontroll-Kollektiv vergleichbar. Auch Stallworth et al., der ein Kollektiv von 19 Patientinnen untersucht hat, konnte keinen Unterschied in Kurzzeitvariationen nach der intramuskulären sowie intravenösen Verabreichung von Magnesium feststellen.

Andererseits hat Hallak et al. den negativen Einfluss von Magnesium auf die fetale Herzfrequenz postuliert. In einer randomisierten Kontroll-Studie hat er entweder 6g Magnesium in 100ml 0,9% NaCl Infusion oder in 100ml 0,9% NaCl verabreicht. Die CTG-Aufzeichnungen wurden vor der Infusion, sowie eine und drei Stunden später geschrieben. Die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz war in der Magnesium-Gruppe eine Stunde nach der Verabreichung der Infusion mit dem Kontroll-Kollektiv vergleichbar, dennoch drei Stunden danach statistisch niedriger ($p < 0,05$).

Einen negativen Zusammenhang zwischen der Kurzzeitvariabilität und Gabe von Magnesium hat auch Atkinson et al. festgestellt. In einer Gruppe von 12 Frauen betrug die Dosierung 6g MgSO₄ in 100 ml 0,9% NaCl intravenös über 20 Minuten mit folgender Dauerinfusion von 2g/Stunde. CTG-Kontrollen wurden vor der Medikament-Gabe, sowie gleich und eine Stunde danach durchgeführt. 60 Minuten nach der Magnesium-Verabreichung war die KZV signifikant niedriger als vor dem Beginn der Therapie (6,7 \pm 2,0 vs. 9,8 \pm 3,3 ms; $p=0,003$). Die Langzeitvariabilität ist nach dem Einsetzen der Therapie ähnlich geblieben.

Auch Guzman et al. hat einen negativen Einfluss der Magnesium-Therapie auf die fetale Herzfrequenz beobachtet. Nachdem er die fetale Herzfrequenzparameter vor der Magnesium-Gabe sowie eine Stunde danach verglichen hat, ergab sich, dass MgSO₄ relevant die Kurzzeit- und Langzeitvariabilität sowie die Zahl von Akzelerationen über 10 und 15 Schläge pro Minute im Vergleich mit Ausgangswerten reduziert.

Relevantes Absinken der Kurzzeitvariationen nach der intravenösen Therapie mit Magnesium hat auch Hiatt et al. in seiner Untersuchung festgestellt. Nach der Gabe von MgSO₄ waren in der

Studie auch die Langzeitvariabilität und die Zahl von Akzelerationen über 10 Schläge pro Minute signifikant erniedrigt.

4.4. Zusammenhang zwischen Gestationsalter und KZV.

Es wurde von uns der Versuch unternommen, die Abhängigkeit der fetalen Herzfrequenz vom Gestationsalter festzustellen. Es wurde einen signifikanten Unterschied zwischen KZV in der 24-25 SSW und 33-34 SSW beobachtet ($p=0,014$). Ähnliche Beobachtungen haben auch Roberts et al. gemacht. In seiner Studie wurden 112 Frauen zwischen dem 24. und 28. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Roberts hat festgestellt, dass die Werte von Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz mit dem Schwangerschaftsalter ansteigen ($p=0,05$). Auch die Zahl von Akzelerationen sowie die Länge von hohen Episoden waren höher in den späteren Schwangerschaftswochen als in der 24.SSW. Diese Unterschiede hatten keinen Einfluss auf Zustand der Feten nach der Geburt. Deswegen sollte eine niedrigere Kurzzeitvariabilität in dem frühen Schwangerschaftsalter sowie die kleinere Zahl von Akzelerationen und hohen Episoden als normal für das frühere Gestationsalter betrachtet werden.

4.5. Zusammenhang zwischen Geschlecht und KZV.

Es wurde in unserer Studie kein Einfluss des kindlichen Geschlechts auf die Kurzzeitvariation festgestellt. Gleiche Ergebnisse haben auch Oguch und Steer veröffentlicht. Sie hatten die fetalen Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman von 44 männlichen und 35 weiblichen Feten untersucht. Sie hatten keine Unterschiede bezüglich Herzfrequenz, Zahl von Akzelerationen und Dezelerationen, Länge von hohen und niedrigen Episoden zwischen beiden Gruppen beobachtet.

5. Zusammenfassung

Die fetale Herzfrequenzregistrierung ist eine einfache und weltweit eingesetzte Überwachungsmethode in der Geburtshilfe. Das Wohlbefinden des Feten ist mit großer Wahrscheinlichkeit dann gegeben, wenn eine gute Oszillation mit periodisch auftretenden Akzelerationen bei Kindsbewegungen und ohne Dezelerationen nachweisbar ist. Um die Objektivität in der Auswertung von Kardiotokogrammen zu erreichen, wurde von Dawes und Redman ein Computerprogramm Sonicaid Fetal Care entwickelt, welches eine quantitative Erfassung des fetalen Zustandes ermöglicht.

Im Hinblick auf die Sicherheit der Feten bei einem Einsatz von Medikamenten in der Schwangerschaft wurde in dieser Studie der Einfluss von Betamethason sowie Misoprostol auf die fetale Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman untersucht.

Betamethason, das zur Lungenreifeinduktion in der Dosis von zweimal 8 mg i.m. verabreicht wurde, hatte einen relevanten Effekt auf die fetale Herzfrequenz. Schon 48 Stunden nach der ersten Gabe kam es zum signifikanten Absinken der Kurzzeitvariation. Dieser Effekt war auch 72 und 96 Stunden nach dem Therapiebeginn relevant. Zusätzlich traten Veränderungen in der Zahl von hohen Episoden und Akzelerationen 72 Stunden nach dem Einsetzen der Lungenreifetherapie auf. Der Vergleich der Herzfrequenzparameter nach Dawes und Redman in der Betamethason-Gruppe mit dem Kontroll-Kollektiv hat noch deutlicher den dämpfenden Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenz und Kurzzeitvariation bestätigt. 48 Stunden nach der ersten Betamethason-Gabe war die Kurzzeitvariabilität in der Betamethason-Gruppe deutlich niedriger als im Kontroll-Kollektiv (7,0 ms vs. 9,6 ms; $p=0,00007$). Dieser Einfluss war auch 72 Stunden nach der Lungenreifetherapie (7,0 ms vs. 9,2 ms; $p=0,00008$) sowie 96 Stunden (6,85 ms vs. 8,9 ms; $p=0,003$) signifikant. 120 Stunden nach der Lungenreifeförderung war die Kurzzeitvariabilität mit dem Kontroll-Kollektiv vergleichbar (8,25 m vs. 8,8 ms; $p=0,10$). Auch die Zahl von Akzelerationen über 10 und 15 Schläge pro Minute war in der Betamethason-Gruppe relevant niedriger nach 48, 72 und 96 Stunden nach dem Beginn der Therapie. Die Länge von hohen Episoden war schon 24 Stunden nach dem Einsetzen der Therapie mit Betamethason niedriger ($p=0,001$) als im Kontroll-Kollektiv und der Unterschied war auch nach 48, 72 und 96 Stunden signifikant. In der Betamethason-Gruppe war die Länge von niedrigen Episoden relevant höher 48, 72 und 96 Stunden nach dem Therapiebeginn.

Der Einfluss von Misoprostol auf die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz nach Dawes und Redman ist bis heute nicht untersucht worden. In dieser Studie wurde Misoprostol unter

CTG Kontrolle vor sowie nach der Medikamentgabe dreimal täglich im Abstand von vier Stunden oral verabreicht. Am ersten Tag wurden 25-50-50 µg, am zweiten Tag 50-100-100 µg und an weiteren Tagen 100-100-100 µg Misoprostol verabreicht. Schon nach der Verabreichung von 25 sowie 50 µg Misoprostol kam es zum diskreten Absinken der Kurzzeitvariation im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv (10,0 ms und 10,4 ms vs. 12,0 ms). Diese Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant. Nach der Gabe von 100 µg Misoprostol kam es zur weiteren Deprimierung der fetalen Herzfrequenz im Sinne einer Verminderung der Kurzzeitvariabilität. Die Kurzzeitvariation in der Misoprostol-Gruppe war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (9,8 ms vs. 12,0 ms; $p=0,046$). Die fetale Herzfrequenz, die Zahl von Akzelerationen und Dezelerationen, sowie die Länge von hohen und niedrigen Episoden waren unabhängig von der Misoprostol-Dosis mit den Kontroll-Werten vergleichbar. Der Zustand der Feten nach der Geburt war in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Rate von vaginalen und operativen Entbindungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Zeit zwischen der ersten Misoprostol-Gabe und Geburt betrug durchschnittlich 27 Stunden. Diese Daten bestätigen die Hypothese, dass Misoprostol in der Dosis von 25 und 50 µg eine sinnvolle und sichere Alternative zu anderen Prostaglandinpräparaten bei der Geburtseinleitung darstellt.

Die Therapie mit wehenhemmenden Medikamenten wie Partusisten und Magnesium oral hatte keinen Einfluss auf die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz.

Die niedrigsten Werte von Kurzzeitvariation wurden in den 24. und 25. Schwangerschaftswochen beobachtet. In diesem Schwangerschaftsalter betrug die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz 8,2 ms und war signifikant niedriger als in der 32 und 33. SSW ($p=0,014$). Ab der 26. SSW hat man einen Anstieg der Kurzzeitvariation beobachtet.

Das Geschlecht des Feten hatte keinen Einfluss auf die Kurzzeitvariabilität der fetalen Herzfrequenz. Bei weiblichen Feten betrug die KZV 8,7 ms und bei männlichen Feten 8,95 ms ($p=0,66$).

Die Ergebnisse dieser Studie geben praktische Hinweise, die bei der Auswertung der fetalen Herzfrequenz nach Medikamenten-Gabe berücksichtigt werden sollten. Einerseits ermöglichen sie die Gefährdung der Feten schnell zu entdecken, andererseits kann durch die Kenntnisse der Kurzzeitvariation-Veränderungen nach Medikamentengabe die Zahl der operativen geburtshilflichen Interventionen zur Schwangerschaftsbeendigung möglichst klein gehalten werden. Dadurch kann die Rate von iatrogenen Frühgeburten sowie Morbidität und Mortalität der Kinder vermindert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbasi et al.: **Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2000, 182:1243-49
2. Alfrevic: **Oral misoprostol for induction of labour (Cochrane Review).** In: The Cochrane library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Atkinson et al.: **The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability.** Obstet. Gynecol. 1994, 83(6):967-970
4. Ballard, Ballard: **Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids.** Am J. Obstet. Gynecol. 1995, 173: 254-262
5. Banks et al.: **Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates.** Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 181:709-717
6. Bennett et al.: **A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction.** Obstet. Gynecol. 1998, 92: 481-6
7. Caliskan et al.: **Misoprostol 50 microg sublingually versus vaginally for labor induction at term: a randomized study.** Gynecol. Obstet. Invest. 2005, 59(3):155-161
8. Canez, Reed, Shenker: **Effect of maternal magnesium sulfate treatment on fetal heart rate variability.** Am. J. Perinatol. 1987, 4(2):167-70
9. Cohlen et al.: **Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethason administration.** Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996, 8:252-255
10. Colon et al.: **Prospective randomized clinical trial of impatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2005, 192: 747-52
11. Crowley: **Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review).** In: The Cochrane library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003
12. Dallenbach et al.: **Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2003, 188: 162-7
13. Dawes et al.: **Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labour.** Obstet. Gynecol. 1992, 80:673-678
14. Derks et al.: **The effects of maternal betamethasone administration on the fetus.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 1995, 102:40-46
15. Dudenhausen, Pschyrembel: **Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operation.** 2000, 19. Auflage

16. Elimian et al.: **Effectiveness of multidose antenatal steroids.** Obstet. Gynecol. 2000, 95:34-36
17. Fiala, Safar: **Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie.** Gyn. Praxis 2003, 27:23-6
18. Fischer, Wolfgang M: **Kardiotokographie: diagnostische Methoden in der Perinatologie.** 3., überarb. und erw. Aufl. . - Stuttgart [u.a.] : Thieme, 1981
19. French et al.: **Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development.** Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 180: 114-121
20. Ghidini et al.: **Randomized controlled trial of 50 and 100 mcg of misoprostol for induction of labor at term.** Arch. Gynecol. Obstet. 2001, 265: 182-130
21. Gnirs: **Wertigkeit des antepartualen CTGs.** Speculum 2001, 3: 6-12
22. Groneck: **Die perinatale Therapie mit Glukokortikosteroiden: Zeit zum Umdenken.** Z. Geburtsh. Neonatol. 2001, 205:231-235
23. Guinn et al.: **Singel vs. Weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomized controlled trial.** JAMA 2001, 286:1581-1587
24. Günter et al.: **Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden- einmalige oder wiederholte Applikation?** Geburtsh. Frauenheilk. 2004, 64:781-792
25. Guzman et al.: **Phenytoin and Magnesium sulfate effects on fetal heart rate tracing assessed by computer analysis.** Obstet. Gynecol. 1993, 82(3):375-9
26. Hallak et al.: **The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized placebo-controlled trial.** Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 181(5Pt 1):1122-1127
27. Henß et al.: **Geburtseinleitung am Termin mit Misoprostol.** Z. Geburtsh. Neonatol. 2003, 207
28. Hiett et al.: **Effect of magnesium on fetal heart rate variability using computer analysis.** Am. J. Perinatol 1995, 12(4): 259-61
29. Hofmeyr, Alfirevic, Matonhodze et al.: **Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-center, randomised trial.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 2001, 108 (9): 952-9
30. Hofmeyr, Gulmezoglu, Alfirevic: **Misoprostol for induction of labour: a systemic review.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999, 106: 798-803
31. Jensen, Martius: **Geburtshilfe und Perinatologie.** 1998 Thieme, 386-442
32. Kelly et al.: **Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile.** J. Clin. Ultrasound 2000, 28: 224-226

33. Kolderup et al.: **Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk?** Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 180:1543-50
34. Langenegger, Odendaal, Grove: **Oal misoprostol vesus intracervical dinoprostol for induction of labor.** Int. J. Gynecol. Obstet. 2005, 88:242-248
35. Liggins, Howie: **A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants.** Pediatrics. 1972 Oct; 50(4):515-25.
36. Lo, Alexander, McIntire et al.: **Ruptured membranes at term; randomized, doubleblind trial of oal misoprostol for labor induction.** Obstet. Gynecol. 2003, 101 (4): 685-9
37. Lukoschus, LeRoux, Anthony: **Misoprostol zur Geburtseinleitung – ein neues Regime.** Z Geburtshilfe Neonatol 2003, 207
38. Luttkus et al.: **Klinische Wertigkeit der Elastase der polymorphkernigen Granulozyten bei Chorioamnionitis, Endometritis puerperalis und Neugeboreneninfektion.** Perinatal Medizin 1993, 5:42-48
39. Luttkus, Windel, Dudenhausen: **Prospektive Untersuchung über die klinische Wertigkeit des C-reaktiven Proteins beim Amnioninfektsyndrom.** Z. Geburtsh. Und Perinat. 1993, 197:31-37
40. Lyons et al.: **In vitro response of prostaglandin E2 receptor (EP3) in the term pregnant rat uterus and cervix to misoprostol.** Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2003, 70: 317-321
41. Magee et al.: **A randomised controlled comparison of betamthasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997, 104: 1233-1238
42. Megalo, Petigant, Hohlfeld: **Influence of misoprostol or prostaglandin E(2) for induction of labor on the incidence of pathological CTG tracing: a randomized trial.** Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004, 116 (1): 34-8
43. Mulder et al.: **Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997, 104:1239-1247
44. Multon et al.: **Effect of antenatal betamethasone and dexamethasone administration on fetal heart rate variability in growth retardeted fetuses.** Fetal Diagn. Ther. 1007, 12 (3) 170-7

45. Ng et al.: **Reference ranges and factors affecting the human corticotrophin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants.** J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002, 87:4628
46. Oguch, Steer: **Gender does not affect fetal heart rate variation.** Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998, 105(12): 1312-1314
47. Papanikolaou et al.: **Comparison of Misoprostol and Dinoprostoe for elective induction of labour in nulliparous women at full term: A randomized prospective study.** Reproductive Biology and Endocrinology 2004, 2:70
48. Pardey et al.: **A computer system for the numerical analysis of nonstress tests.** Am. J. Obstet. Gynaecol. 2002, 186:1095-1103
49. Pratt et al.: **Multiple vs. Single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects.** J. Reprod. Med. 1999, 44: 257-264
50. Ramsey, Meyer, Beckey et al.: **Cardiotocographic abnormalities associated with dinoprostone and misoprostol cervical ripening.** Am. Coll. Obstet. Gaecol. 2005, 105:85-90
51. Rath, Zahranik: **Die medikamentöse Gebutseinleitung: Spiegelbild der aktuellen Geburtshilfe zwischen Evidence-based Medline, klinischen Empfehlungen und Wunsch der Schwangeren.** Geburtsh. Frauenheilk. 2004, 64:245-249
52. **Redman: Sonicaid Fetal Care. Leitfaden für den klinischen Einsatz.** Oxford Instruments Medical Ltd, UK 2003
53. Roberts et al.: **Computerised antenatal fetal heart rate recordings between 24 and 28 weeks of gestation.** Br. J. Obstet. Gynecol. 2001, 108: 858-62
54. Roemer, Walden: **Quantitative Kardiotokographie.** Geburtsh. Frauenheilk. 2004. 64: 805-815
55. Rooth et al.: **Figo News. Guidlines for the use of fetal monitoring.** Int. J. Gynaecol. Obstet. 1987, 25:159-167
56. Roche Lexikon Medizin, 4.Auflage; © Urban & Fischer Verlag, München 1984/1987/1993/1999
57. Rotmensch et al.: **The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart patterns and biophysical activities.** Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1999, 78: 493-500
58. Sauerwald, Werner: **Lungenreifetherapie mit Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt.** Z. Geburtsh. Neonatol. 2000, 204:203-209
59. Schneider: **CTG- quo vadis?** Geburtsh. Frauenheilk 2004, 64: 1021-1023

60. Schröder, Tauchert, Diedrich: **Geburseinleitung mit Misoprostol: eine effektive, sichere und kostengünstige Alternative.** Zentralbl. Gynakol 2004, 126:154-158
61. Shams et al.: **11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction.** Hum. Reprod. 1998, 13: 799-804
62. Sinervo, Lange: **Maternal and neonatal outcomes following single versus multiple courses of corticosteroids.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2000, 182:52
63. Smith et al.: **Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks' gestation.** J. Matern. Fetal. Med. 2000, 9: 131-135
64. Stallworth, Yeh, Petrie: **The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability and uterine activity.** Am. J. Obstet. Gynecol. 1981, 140(6):702-706
65. Street et al.: **Short-time variation in abnormal antenatal fetal heart rate records.** Am. J. Obstet. Gynaecol. 1991, 165: 515-523
66. Subtil et al.: **Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: A randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasonophosphate, and dexamethasone.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2003, 188:524-31
67. Tang et al.: **Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol.** Human Reproduction 2002, 17:332-36
68. Vause, Macintosh: **Use of prostaglandins to induce labour in women with a caesarean section scar.** BMJ 1999, 318: 1056-58
69. Vermillion, Soper, Newmann: **Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy.** Am. J. Obstet. Gynecol. 2000, 183:810-814
70. Wijnberger et al.: **Comparison of single and repeated antenatal corticosteroid therapy to prevent neonatal death and morbidity in the preterm infant.** Early Human Development 2002, 67:29-36
71. Wright et al.: **Effect of MgSO₄ on heart rate monitoring in the preterm fetus.** J. Reprod. Med. 1996, 41(8):605-8
72. Züst et al.: **Nebenwirkungen von Misoprostol beim Einsatz im Rahmen der Schwangerschaft.** Z. Geburtshilfe. Neonatol 2001, 205: 43-48

7. Danksagung.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Luttkus möchte ich für seinen vielseitigen fachlichen Rat und seine konstruktive Kritik danken. Ich verdanke ihm jede erdenkliche Fürsprache, hilfreiche Unterstützung sowie anregende Gespräche. Er hat mich in jeder Phase der Arbeit sehr sachkundig begleitet, mich stets ermuntert und viel Geduld gezeigt.

Mein herzlicher Dank geht an meinen Mann und meine Eltern für ihre vielfältige Unterstützung und ihren Glauben an mich.

8. Erklärung

Ich, Dorota Kusnierczak, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Kurzzeitvariation als biophysikalischer Zustandsparameter des Feten nach Medikamentengabe“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

13.11.2007

Dorota Kusnierczak

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

13.11.2007

Dorota Kusnierczak