

Die Beurteilung fetaler atrioventrikulärer
Überleitungszeiten mit gepulstem Doppler sowie
gepulstem und farbkodiertem Gewebedoppler

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des

GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Reuter, Charlott Kristin

aus Gießen

Gießen 2018

Aus dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. Roland Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. Christian Jux

Tag der Disputation: 18.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung und Untersuchungsschwerpunkte	1
1.2	Anatomie und Physiologie des fetalen Herzens	2
1.3	Reizleitungssystem.....	4
1.3.1	Herzrhythmusstörungen	4
1.4	Parameter der Diastole, Erregungsüberleitung und Systole.....	7
1.5	Echokardiographie des fetalen Herzens	9
1.5.1	Gepulste Doppler Sonographie	10
1.5.2	Gewebedoppler Sonographie	11
2	Ziele	16
3	Patienten	17
3.1	Genehmigung	17
3.2	Patientenkollektiv.....	17
3.3	Ausschlusskriterien	19
3.4	Einverständniserklärung.....	19
4	Methoden	20
4.1	Technische Ausrüstung	20
4.2	Datenerhebung	20
4.3	Datenanalyse	21
4.4	Offline Datenanalyse.....	24
4.5	Statistische Datenanalyse	26
5	Ergebnisse	28
5.1	Frame Rate	29
5.2	Normalverteilung	29
5.3	Übereinstimmung von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI im Normalkollektiv anhand von ICT, ET, IRT und AV-ÜLZ	29
5.3.1	Isovolumetrische Kontraktionszeit.....	29
5.3.2	Ejektionszeit	31
5.3.3	Isovolumetrische Relaxationszeit.....	33
5.3.4	AV-Überleitungszeit Aa-IV	35
5.3.5	AV-Überleitungszeit Aa-Sa	37
5.4	Verhalten der AV-Überleitungszeit mit zunehmendem Gestationsalter.....	39

5.4.1	Intervall Aa-IV	39
5.4.2	Intervall Aa-Sa	42
5.4.3	Fetale Herzfrequenz im Laufe der Schwangerschaft	44
5.5	Veränderung der AV-Überleitungszeit in der Testgruppe	45
5.5.1	Gepulster Doppler linksventrikulär	46
5.5.2	Gepulster Gewebedoppler linksventrikulär.....	47
5.5.3	Gepulster Gewebedoppler rechtsventrikulär	47
5.5.4	Farbgewebedoppler linksventrikulär.....	48
5.5.5	Farbgewebedoppler rechtsventrikulär	49
6	Diskussion	50
6.1	Beurteilung der Ergebnisse	50
6.1.1	Übereinstimmung der Methoden.....	50
6.1.2	Veränderung der AV-ÜLZ im Verlauf und in der Testgruppe	52
6.2	Beurteilung der Methodik	55
6.2.1	Messbarkeit und Reproduzierbarkeit	55
6.2.2	Patientenkollektiv	58
7	Fazit und Ausblick	59
8	Zusammenfassung.....	62
9	Summary.....	64
10	Abkürzungsverzeichnis.....	65
11	Abbildungsverzeichnis.....	67
12	Tabellenverzeichnis.....	69
13	Literaturverzeichnis.....	71
14	Erklärung zur Dissertation	82
15	Danksagung	83

1 Einleitung

1.1 Einführung und Untersuchungsschwerpunkte

Die Überwachung und Beurteilung der kardialen Funktion des Feten ist in der Pränatal- und Geburtsmedizin von großer Bedeutung. Seit einigen Jahren ist die fetale Echokardiographie als grundlegender Bestandteil in der pränatalen Diagnostik etabliert. Eingeführt wurde der vorgeburtliche Ultraschall in den 70er Jahren, um bei Terminunklarheiten einen voraussichtlichen Entbindungstermin zu bestimmen. Strukturelle Herzfehlbildungen bei Feten treten mit etwa 0,8 % (Steinhard et al. 2007; Hoffman 1995) durchaus nicht selten auf. Gleichzeitig können viele fetale und mütterliche Erkrankungen eine kardiale Dekompensation des Feten auslösen, die zu intrauteriner Mortalität oder einer relevanten postpartalen Morbidität führen können. Dabei ist beispielsweise an immunologische Erkrankungen wie die Rhesus-Inkompatibilität, fetale Infektionen, Arrhythmien, Autoimmunerkrankungen und die Plazentainsuffizienz zu denken. Die frühe Detektion einer erheblich eingeschränkten kardialen Funktion kann für den Feten lebensrettend sein. Die Beurteilung der kardialen Funktion beschränkt sich im Grunde auf die Analyse ultrasonographisch aufgezeichneter Doppler-Parameter und des Kardiotokogramms (CTG). (Steinhard et al. 2007)

Das Tissue Doppler Imaging als neue parametrische Ultraschalltechnologie ermöglicht die Abbildung und Quantifizierung der myokardialen Wandbewegung und erlaubt die Analyse der Geschwindigkeits-Kurvenverläufe. Der fetale Herzzyklus inklusive der atrioventrikulären Überleitungszeit lässt sich so eindeutig und reproduzierbar bestimmen (Steinhard et al. 2007).

Anhand eines Normalkollektivs von 59 Schwangeren zwischen der 19. und 37. Schwangerschaftswoche (SSW) untersuchten wir gesunde Ungeborene. Es wurden weiterhin Schwangere mit Arrhythmien und immunologischen Erkrankungen (z. B. Anti-Ro/La-Antikörper) untersucht, zum Teil longitudinal ($n=9$). Die Untersuchungen wurden in den Räumen der Pränataldiagnostik in Gießen mit einer Toshiba Aplio XG und einer Toshiba Artida High End Ultraschallmaschine durchgeführt.

Es wurden die atrioventrikuläre Überleitungszeit sowie die isovolumetrische Kontraktionszeit, Ejektionszeit und isovolumetrische Relaxationszeit mittels gepulstem Doppler linksventrikulär, gepulstem Gewebedoppler und Farb-Gewebedoppler im linken und rechten Ventrikel bestimmt.

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob die drei Methoden im direkten Vergleich der Überleitungszeiten und Zyklusintervalle übereinstimmen. Des Weiteren sollte die Frage beantwortet werden, ob sich die AV-Überleitungszeit mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter verändert. Ergänzend sollte eine Testgruppe mit immunologischen Erkrankungen und Arrhythmien zeigen, ob diese zu verlängerten Überleitungszeiten führen.

1.2 Anatomie und Physiologie des fetalen Herzens

Zur Beurteilung echokardiographischer Technologien ist das grundlegende Verständnis der Anatomie und Physiologie des fetalen Herzens unabdingbar.

Das Herz als kegelförmiges, muskuläres Hohlorgan liegt im Mediastinum. Die Herzspitze zeigt nach schräg links vorne. Das Hohlorgan ist aus zwei Vorhöfen und zwei Kammern aufgebaut. Es gliedert sich von innen nach außen in Endokard, Myokard und Epikard. Das Endokard ist die innerste Schicht, bestehend aus einem Plattenepithel, welches auch die Herzklappen überzieht. Das Myokard hingegen ist eine dicke Schicht aus hochkomplex angeordneten glatten Muskelfasern, welche vor allem postnatal die Pumpfunktion übernehmen (Schünke et al. 2015). Das Modell von Torrent-Guasp et al. aus dem Jahre 1998 beschreibt eine bekannte Darstellung der menschlichen Myokardstruktur. Es wird dabei als spiralförmiges Band dargestellt, welches vom Beginn der Pulmonalarterie bis zur Aortenwurzel reicht und dabei die Ventrikel als Hohlräume formt (Torrent-Guasp 1998).

Die ersten Erkenntnisse zum fetalen Blutkreislauf stammen von Rudolph et al. aus den 1960er Jahren. Hierauf aufbauend konnten dann die Entdeckungen vertieft und weiteres Wissen erlangt werden (Rudolph 1985). Der Blutkreislauf eines Ungeborenen weist erhebliche Unterschiede zu dem eines Erwachsenen auf. Die Lungen eines Feten werden nur geringfügig mit Blut versorgt, während sie nicht belüftet sind. Die Sauerstoffversorgung des Feten findet stattdessen über die Plazenta statt. Nachdem die Vena umbilicalis gerade in das Abdomen eingetreten ist, gelangt das beinahe voll

oxygenierte Blut größtenteils an der Leber vorbei über den Ductus venosus (Arantii) in die Vena cava inferior, wobei es aufgrund eines unterschiedlichen Strömungsprofils zu keiner vollkommenen Durchmischung von sauerstoffarmem und -reichem Blut kommt. Neben diesem bestehen im fetalen Kreislauf noch zwei weitere Shunts. Durch das Foramen ovale gelangt das Blut in den linken Vorhof und anschließend über den linken Ventrikel direkt in den Körperkreislauf zur oberen Körperhälfte, damit eine ausreichende Gehirn- und Koronarperfusion gewährleistet ist. Zusätzlich fließt das vom rechten Ventrikel ausgeworfene Blut größtenteils durch den Ductus arteriosus (Botalli) in die Aorta descendens (Rudolph 1985; Rychik 2004). Es konnte belegt werden, dass der Anteil des rechten Ventrikels an der kardialen Leistung mit 60-70 % höher ist als der des linken Ventrikels und in beiden Ventrikeln gleiche Druckverhältnisse herrschen (Johnson et al. 2000, 2000). Seine Pumpfunktion kann das Herz durch rhythmische Kontraktionen und Erschlaffungen erfüllen. Es wechseln sich Systole und Diastole der Ventrikel ab. Man kann die Systole in zwei und die Diastole in drei Phasen unterteilen, wonach fünf Phasen zusammen einen Herzzyklus ergeben (Guyton and Hall 2006). In der ersten Phase der Systole - der Anspannungsphase - baut sich ein stärker werdender Druck durch die Kontraktion des Kammermyokards auf, während alle Klappen geschlossen sind (isovolumetrische Kontraktion = IVC). Der Druck ist hoch genug, um die AV-Klappen zu verschließen, jedoch noch nicht hoch genug, um die Taschenklappen zu öffnen. Sobald der Kammerdruck den Druck in Aorta und Truncus pulmonalis übersteigt, öffnen sich Aorten- und Pulmonalklappe. Das Schlagvolumen wird ausgeworfen, während ein Restvolumen im Ventrikel verbleibt (Ejektionsphase = ET). Die Ventilebene wird dabei während der Systole mit geschlossenen AV-Klappen gegen Herzspitze gezogen. Es kommt somit gleichzeitig zu einer nach apikal gerichteten Bewegung sowie zu einer Verdickung des Ventrikelmyokards (Storaa et al. 2004). Sobald durch die Erschlaffung des Myokards der Druck in den großen ausführenden Gefäßen denjenigen in den Ventrikeln übersteigt, werden die Taschenklappen geschlossen und das Volumen bleibt konstant (isovolumetrische Erschlaffung = IVR). Durch weitere Entspannung fällt der Druck in den Ventrikeln unter den Druck in den Vorhöfen, wodurch sich die Atrioventrikularklappen öffnen und die Ventrikel passiv füllen. Die Ventilebene hat sich wieder in ihre Ausgangsposition über die Blutsäule zurückverschoben.

Die komplexen Myokardbewegungen sind gekennzeichnet durch sowohl longitudinale und radiale Kontraktionen als auch durch Rotationsbewegungen (Bijnens et al. 2012). Der Herzmuskel verlängert sich in longitudinaler und verkürzt sich in radialer

Richtung (Storaa et al. 2004). Zuletzt kontrahieren die Vorhöfe und sorgen für ein weiteres aktives Befüllen der Ventrikel mit Blut. Dem frühdiastolischen schnellen Einstrom folgt so ein später langsamer Einstrom. Mit dem Schluss der AV-Klappen beginnt der Herzzyklus von vorne (Guyton and Hall 2006).

1.3 Reizleitungssystem

Das Erregungsleitungssystem des fetalen Herzens besteht aus verschiedenen Komponenten mit je eigenen Funktionen. Die autonomen Schrittmacherzellen des Sinusknotens, der an der Einmündung der Vena cava superior in den rechten Vorhof sitzt, können spontan depolarisieren. Dabei breitet sich das Aktionspotential über das Gewebe des Vorhofes aus. Durch die isolierende Wirkung des Herzskeletts kann die Erregung nicht direkt auf die Ventrikel übergeleitet werden. An dieser Übergangsstelle zwischen Vorhöfen und Kammern sitzt der AV-Knoten, dessen wichtigste Aufgabe es ist, die Weiterleitung der Erregung zu verzögern. Dies soll sicherstellen, dass die Vorhofkontraktion abgeschlossen ist, bevor die Kammererregung beginnt. Das darauffolgende His-Bündel teilt sich in zwei sogenannte Tawaraschenkel auf und die Erregung erreicht über die sich subendothelial verzweigenden Purkinjefasern sehr schnell das Ventrikelmyokard. (Gourdie et al. 2003)

Das Reizleitungssystem entsteht zeitgleich mit dem Herzkreislaufsystem recht früh in der embryonalen Entwicklung. Als erstes nimmt der Sinusknoten etwa am 20. Entwicklungstag seine Funktion auf (Boullin and Morgan 2005), danach der AV-Knoten bei der Trennung zwischen Vorhof und Kammer in der fünften Schwangerschaftswoche.

1.3.1 Herzrhythmusstörungen

Fetale Herzrhythmusstörungen treten ungefähr bei 2 % aller schwangeren Frauen auf. In 90 % dieser Fälle mit kurz andauernden Arrhythmien haben die Rhythmusstörungen keine klinische Bedeutung. Trotzdem sind Arrhythmien des Ungeborenen potentiell lebensbedrohliche Zustände. Längere Episoden einer Tachy- (>180/min) oder Bradyarrhythmie (<100/min) müssen weiter abgeklärt werden. Die häufigsten Ursachen sind supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), eine supraventrikuläre Tachykardie (SVT), Vorhofflattern oder ein AV-Block. In den sonographischen Vorsorgeuntersuchungen werden jedoch meist erst die Folgeerscheinungen wie Klappen- und Herzinsuffizienzen oder ein fetaler Hydrops entdeckt (Jaeggi and Nii 2005; Wren 2006).

Der **AV-Block** ist eine Herzrhythmusstörung mit Blockierung des AV-Knotens. Dadurch kann es zu einem beträchtlichen Abfall der Herzfrequenz unter die vom Sinusknoten vorgegebene Frequenz kommen und damit die Pumpfunktion des Herzens massiv eingeschränkt werden. Eine verlängerte AV-Überleitungszeit größer als 200 ms zeigt einen AV-Block ersten Grades an. Dieser prinzipiell reversible Block kann mit maternalen anti-Ro/SSA- und anti-La/SSB-Autoantikörpern assoziiert sein, wovon z. B. Frauen mit Sjögren-Syndrom, Lupus erythemathodes oder rheumatoider Arthritis betroffen sind (Bergman et al. 2009; Buyon et al. 1998; Tseng and Buyon 1997). Nach Beobachtungen von Wahren-Herlenius und Sonesson (Wahren-Herlenius and Sonesson 2006; Sonesson et al. 2004) sind kongenitale AV-Blockierungen eine fortschreitende Erkrankung, beginnend mit einem inkompletten AV-Block. Die Antikörper sind plazentagängig und wirken auf den Feten ein. Zunächst binden sie an fetale Kardiomyozyten, bringen das Calcium-Gleichgewicht durcheinander und induzieren eine Apoptose bei den betroffenen Zellen. Diese Schritte können klinisch mit einem AV-Block ersten Grades korrespondieren. La/SSB-Antikörper können dann wiederum an die apoptotischen Zellen binden und damit die Ablagerung von Immunglobulinen im Myokard erhöhen. Die Gewebeschädigung kann so in einem zweiten Schritt in genetisch prädisponierten Feten zu einer sich verbreitenden Inflammation führen. Fortschreitend kann es zu einer Fibrose und Kalzifizierung des AV-Knotens mit komplettem kongenitalen AV-Block kommen. In schwerwiegenden Fällen kann dies zu einer endokardialen Fibroelastose und zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen (Jaeggi 2004). Die perinatale Mortalität liegt hier bei 30 % und zwei Drittel der betroffenen überlebenden Kinder benötigen lebenslang ein Schrittmacherimplantat (Wahren-Herlenius and Sonesson 2006).

Nach Angaben von Matta MJ et al. werden 2-3 % der Feten mit antikörperpositiven Müttern einen AV-Block entwickeln. Ein kompletter kongenitaler AV-Block entstehe bei 2-5 % der Feten (Matta and Cuneo 2010). Ist die Frucht schon früher betroffen, steige die Inzidenz auf bis zu 16 %. Die immunvermittelte Inflammation und Fibrose des fetalen Reizweiterleitungssystems tritt meistens zwischen der 18. und 25. SSW in Erscheinung. In etwa 50 % der Fälle stelle sich heraus, dass die Mütter asymptotische Trägerinnen von SSA- oder SSB-Autoantikörpern sind. Es ist wichtig, den AV-Block ersten Grades rechtzeitig zu erkennen, bevor die Zerstörung des Gewebes einen irreversiblen kompletten AV-Block hervorruft (Bergman et al. 2009).

Es gibt viele verschiedene Studien und Meinungen über die intrauterine **Behandlung von AV-Blockierungen**. Laut Wahren-Herlenius et al. könnten Steroide, welche eingesetzt wurden, bevor sich ein kompletter AV-Block entwickelte, das Fortschreiten des Blockbildes verhindern und einen geringgradigen Block sogar umkehren. Ein kompletter AV-Block hingegen bleibe permanent bestehen. Dies unterstreiche, wie wichtig es sei, Risikoschwangerschaften früh zu erkennen, engmaschig zu überwachen und zeitnah mit einer medikamentösen intrauterinen Therapie zu beginnen (Wahren-Herlenius and Sonesson 2006). Nach Jaeggi et al. reduziere die transplazentare Gabe von Dexamethason und Beta-Sympathomimetika bei Herzfrequenzen unter 55 bpm (= beats per minute) die Morbidität und verbessere das Outcome von isolierten kompletten fetalen AV-Blockierungen (Jaeggi 2004). Im Jahr 2010 veröffentlichten Cuneo et al. Ergebnisse zum hochgradigen AV-Block, die zeigten, dass die in utero Behandlung mit Dexamethason und Terbutalin -bei einer fetalen Herzfrequenz kleiner als 56 bpm-, Digoxin und/oder die intravenöse Gabe von Immunglobulinen bei fortschreitendem fetalen Herzversagen das perinatale Outcome verbessern können (Cuneo et al. 2010). Nach Ergebnissen von Fesslova ist das Outcome von Feten mit kompletten AV-Block nach maternaler Gabe von Steroiden hauptsächlich abhängig vom Vorhandensein und der Ausprägung des Herzversagens. Sie konnten keinen Rückgang der Überleitungsstörung feststellen, aber einen begünstigenden Effekt bezüglich des fetalen Hydrops nachweisen (Fesslova et al. 2009). Auch Hutter et al. sprechen sich für eine maternale Behandlung mit Dexamethason zur Vorbeugung und Reduzierung myokardialer Inflammation und gegebenenfalls einer Gabe von Beta-Sympathomimetika zur Erhöhung der Herzfrequenz aus. Kurzzeitige Risiken ließen sich durch Erniedrigung der Dosis von 4 mg auf 2 mg/Tag nach zwei bis vier Wochen Therapie vermeiden (Hutter et al. 2010). Basierend auf dem aktuellen Wissensstand von Risiken und Benefit gebe es hier keinen Grund, die deutliche Verbesserung des Outcomes bei Feten mit neu diagnostiziertem, immunvermitteltem AV-Block zu leugnen. Die Daten von Rein et al. suggerieren ebenfalls, dass sich durch eine Steroid-Therapie eine bereits messbar verlängerte AV-Überleitungszeit bei Antikörper exponierten Feten wieder zurück bilden könne (Rein et al. 2009). Auch eine Studie von Trucco et al. von 1998 bis 2009 zeigt ein besseres Ergebnis unter der Behandlung mit Kortikosteroiden und intravenösen Immunglobulinen bei betroffenen Feten (Trucco et al. 2011). Wohingegen Friedman et al. die Wirksamkeit von Dexamethason nicht beweisen können, jedoch die Entwicklung einer neuen prophylaktischen Therapie ohne Dexamethason als frühe Gabe in

Risikoschwangerschaften empfehlen (Friedman et al. 2008). Eine Zusammenschau bietet die Übersichtsarbeit von Simpson und Hunter aus dem Jahre 2014. Hier wurden die verschiedenen Behandlungsansätze einiger Autoren bezüglich der unterschiedlichen Ausprägungen der AV-Blockierungen mit dem jeweiligen Outcome zusammengestellt. Anschließend wurde eine eigene Empfehlung zum Vorgehen und Anwendung von Therapieansätzen je nach Antikörper-Status, Risikofaktoren und Sonographie-Befund ausgesprochen (Hunter and Simpson 2015).

1.4 Parameter der Diastole, Erregungsüberleitung und Systole

Mit Einsatz des Dopplers kann an der Mitral- und Trikuspidalklappe die Geschwindigkeit („Velocity“) gemessen werden. Bei vorhandenem Sinusrhythmus zeigen sich in der **Diastole** zwei Flussprofile: Der *E-Welle* als frühdiastolische passive linksventrikuläre Füllung folgt nach einer Plateauphase die *A-Welle* als spätdiastolische aktive linksventrikuläre Füllung (Teske et al. 2007). Die Inzisur zwischen E- und A-Welle markiert folglich den Beginn der Vorhofkontraktion. Formal wird auch die der E- und A-Welle vorausgehende isovolumetrische Relaxationszeit (*IRT*) zur Diastole gerechnet (Steinhard et al. 2009). Beim Feten ist die E-Welle -anders als beim Erwachsenen- physiologisch kleiner als die A-Welle. Durch die zunehmende Compliance der Ventrikel gleichen sich diese einander im Schwangerschaftsverlauf jedoch an (Veille et al. 1999).

Es folgt die **Systole** mit der isovolumetrischen Kontraktionszeit (*ICT*) und der Ejektionszeit (*ET*). Die isovolumetrische Kontraktion findet zwischen Nulldurchgang und Beginn der Ejektionsphase mit ihrem systolischen Peak statt. Darauf folgt vom Ende der Ejektionsphase bis zum Nulldurchgang die isovolumetrische Relaxation (*IRT*). Die isovolämischen Phasen geben Aufschluss über die kontraktile Funktion des Herzens. Da sich am fetalen Herzen aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur invasiven Messung keine Ejektionsfraktion bestimmen lässt, sind *ICT* und *IRT* indirekte Wege, um die fetale Herzfunktion beurteilen zu können (Ahrens et al. 2006). Folgende Abbildung stellt die genannten Parameter schematisch dar.

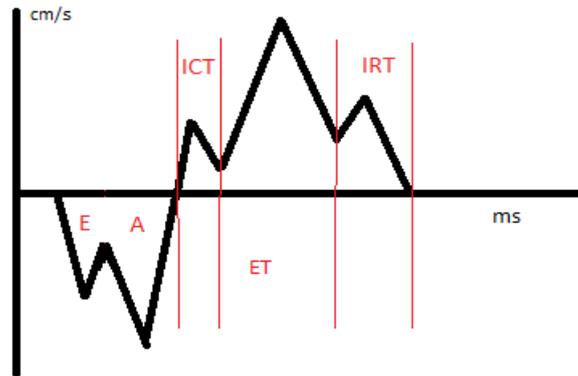


Abbildung 1: Schemazeichnung der diastolischen und systolischen Zeitintervalle und Parameter des Herzzyklus.

Die **atrioventrikuläre Überleitungszeit** (AV-ÜLZ) ist definiert als die Zeit, welche die Erregung benötigt, um von den Vorhöfen auf die Ventrikel übertragen zu werden. Im Elektrokardiogramm (EKG) ist sie durch das Intervall zwischen Beginn der P-Welle und Beginn des QRS-Komplexes festgelegt (PR-Intervall) (Klinge 2015). Das PR-Intervall wird auch als PQ-Intervall bezeichnet.

Neben der elektrischen gibt es mehrere Möglichkeiten, die mechanische Überleitungszeit dopplersonographisch zu messen und zu definieren. Sie kann direkt bestimmt werden, indem man ein Messfenster klappennah am Vorhofdach platziert und ein anderes gleichzeitig im Ventrikulamyokard. So sollte in der ventrikulären Diastole ein atrialer Velocity-Peak darstellbar sein, der mit der A-Welle des Ventrikels korreliert. Eine indirekte Darstellung der AV-ÜLZ ist auch mit lediglich einem Messfenster an der lateralen Wand des Myokards möglich, welches einzig die Ventrikelfunktion aufzeichnet. (Steinhard et al. 2009).

Nii et. al. haben die AV-Überleitung auf indirekte Weise bestimmt. Sie beschreiben zwei Varianten zur Definition der AV-Überleitungszeit. Eine Möglichkeit ist die Bestimmung des Zeitintervalls zwischen dem Beginn der A-Welle und dem Beginn der isovolumetrischen Kontraktion. Man sucht sich dazu die Inzisur zwischen E-Welle und A-Welle und misst das Intervall bis zum Nulldurchgang, der den Beginn der Systole markiert. Die andere, viel häufiger verwendete Definition der AV-ÜLZ beschreibt den Abschnitt zwischen Beginn der A-Welle bis zu Beginn der Ejektionszeit. In vorliegender Studie wurde die AV-ÜLZ nach beiden Definitionen auf indirekte Weise im apikalen

Vierkammerblick bestimmt (siehe hierzu auch *Abbildung 3*, Seite 22). Nach dieser Methode lässt sich ein mechanisches Äquivalent zum PQ-Intervall darstellen. (Nii et al. 2006a)

1.5 Echokardiographie des fetalen Herzens

Neben der Auskultation gehört die Echokardiographie in der Humanmedizin zur Standarddiagnostik von Herzerkrankungen.

Ultraschallwellen breiten sich longitudinal in einem Medium mit mittlerer Schallgeschwindigkeit (1540 m/s) aus und werden an Grenzflächen teilweise oder komplett reflektiert. Sie bewirken durch Reflektion, Streuung, Brechung oder Absorption verschiedene Schallphänomene oder Artefakte. Zur Generierung eines Ultraschallbildes wird zunächst im Puls-Echo-Verfahren eine Abfolge von Ultraschallwellen ausgesendet und anschließend die Reflektionsdauer gemessen. Technisch wird dies durch den „Piezo-Effekt“ erreicht, bei dem Keramiken oder bestimmte Kristalle beim Anlegen an eine Wechsellspannung Schallwellen erzeugen. Daraufhin empfängt der Kristall die reflektierten Wellen und wandelt sie in elektrische Signale um, die elektronisch in ein Bild umgesetzt werden. Es ergibt sich ein idealer Frequenzbereich von 1-10 MHz (Schmidt and Görg 2015). Zur Abbildung der wiederkehrenden Signale werden Kurven (sog. *A-Mode*, „Amplitude Mode Scan“) oder Graustufen (sog. *B-Mode*, „Brightness Modulation“) eingesetzt. Bei der Amplitudenmodulation werden die zurückkehrenden Echos als hintereinander geschaltete Amplituden dargestellt. Im B-Mode wird ein zweidimensionales Schnittbild generiert, welches daraufhin Informationen über Helligkeitsunterschiede liefert. Die B-Bilder können auch wie in einem Film als Bildfolge ablaufen („Real-Time-Verfahren“). Der B-Mode wird in Deutschland als Ultraschall im Rahmen der Screenings nach den Mutterschaftsrichtlinien angewandt. Die Darstellungsform des *M-Mode* („Motion“) wird seit etwa 30 Jahren zur Aufzeichnung von Bewegungsabläufen, z. B. der Herzklappen und -wände oder des Septums sowie zur Erkennung von Arrhythmien zusammen mit dem gepulsten Doppler als grundlegende Methode eingesetzt (Matta and Cuneo 2010). Wird die zweidimensionale Bildzeile aus dem B-Bild bei fixem Schallkopf in schneller Sequenz aneinandergereiht, so können kardiale Bewegungsprozesse über ein Orts-Zeit-Diagramm festgehalten werden (Schmidt

and Görg 2015). Der M-Mode ist bequem und schnell, kann aber nur Hilfsmessungen durchführen. Durch die Einführung der Doppler Sonographie hat der M-Mode als Methode der Wahl zur Beurteilung der kardialen Funktion an Bedeutung verloren. In der fetalen Arrhythmiediagnostik kann jedoch durch die hohe zeitliche Auflösung der Herzaktion nicht auf das M-Mode-Verfahren verzichtet werden (Godfrey et al. 2012; Chaoui et al. 1994). Eine Herausforderung für die fetale Echokardiographie ist, dass viele kardiale Erkrankungen oft subklinisch verlaufen und mit den konventionellen Untersuchungsmethoden nicht erfasst werden können (Crispi et al. 2008).

1.5.1 Gepulste Doppler Sonographie

Die Dopplersonographie wird in der Gynäkologie und Geburtshilfe sehr breit eingesetzt. Es werden zum Beispiel pathologische Flussprofile oder Klappenvitien überwacht und der Blutstrom am Herzen gemessen.

Bewegen sich Schallsender und Schallempfänger aufeinander zu oder auseinander, so wechselt die Frequenz der aufgenommenen Schallwellen, da nach dem Weg-Zeit-Gesetz der zurückgelegte Weg das Produkt aus Zeit und Geschwindigkeit darstellt (Doppler-Effekt) (Schmidt and Görg 2015). Die sich beim gepulsten Doppler bewegenden Elemente sind die Erythrozyten. Diese reflektieren Ultraschallwellen mit einer niedrigen Amplitude und einer hohen Frequenz (Nikitin and Witte, Klaus K A 2004). Aus der entstehenden Frequenzverschiebung lassen sich Blutflussgeschwindigkeit und Strömungsrichtung errechnen. Im CW-Doppler (continuous wave) werden zwei piezoelektrische Komponenten eingesetzt, wovon eines fortwährend sendet und das andere stetig empfängt. Es lassen sich dabei die Strömungsrichtung und Flussgeschwindigkeiten bestimmen, allerdings keine Tiefenlokalisation. Im Unterschied dazu fungiert beim gepulsten Dopplerverfahren (pulsed wave Doppler, PW-Doppler) ein und derselbe Piezokristall abwechselnd als Sender und Empfänger, wodurch die Tiefe und Breite des Messvolumens („sample volume“) erfasst werden und ein Blutfluss ortsspezifisch registriert werden kann. Die aus den sample volume gewonnenen Geschwindigkeitsdaten werden adäquat auf das M-Mode Bild gesetzt und der Blutfluss kann farblich kodiert abgebildet werden. Die Strömung in Richtung des Schallkopfes korrespondiert mit der Farbe Rot, Blautöne hingegen signalisieren eine zunehmende Entfernung vom Schallkopf. Durch Änderung der abgebildeten Farben können Rückschlüsse auf die Flussgeschwindigkeit gezogen werden. (Schmidt and Görg 2015)

Diastolische Einschränkungen können durch die Berechnung der E/A-Ratio ermittelt werden. Das Verhältnis von E- zu A-Welle gibt Auskunft über die Füllung der Ventrikel und damit über die Vorlast.

1.5.2 Gewebedoppler Sonographie

In der Erwachsenenkardiologie etablierte sich in den letzten Jahren ein parametrisches Ultraschallverfahren. Das Tissue Doppler Imaging (TDI) ist eine konsolidierte, reproduzierbare echokardiographische Technik, die eine direkte, präzise Beurteilung der myokardialen Bewegung mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung erlaubt. Die Anwendung einer gepulsten Gewebedoppler Sonographie zur Aufzeichnung myokardialer Wandbewegungen wurde als erstes von Isaaq et al. im Jahre 1989 beschrieben (Isaaq et al. 1989). Das TDI gestattet die Visualisierung und Quantifizierung der globalen und regionalen myokardialen Bewegung (Tutschek and Schmidt 2011). Der Gewebedoppler unterscheidet sich physikalisch vom PW-Doppler durch die Änderung von Filtereinstellungen. Beim konventionellen PW-Doppler werden die vom Myokard kommenden Signale durch High-Pass-Filter eliminiert, sodass nur Signale des Blutflusses gemessen werden. Die Geschwindigkeit der Wandbewegung ist sehr viel geringer als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (<10 cm/s). Veränderte Filtereinstellungen, ohne Zwischenschaltung eines High-Pass-Filters, ermöglichen nun die Aufzeichnung hoher Amplituden und niedriger Geschwindigkeiten: die Bewegungen des Myokards (Miyatake et al. 1995). Im Prinzip kann so durch Filtereinstellungen ausgewählt werden, ob Blutflusssignale oder Gewebesignale dargestellt werden sollen.

Man unterscheidet die **gepulste Gewebedopplersonographie** (pulsed-wave Tissue Doppler Imaging, PW-TDI) von der farbcodierten Gewebedopplersonographie. Beim PW-TDI wird das Geschwindigkeitsprofil einer bestimmten Myokardregion ermittelt. Das Doppler-Signal einer Blutflusssäule ist von schwächerer Intensität und hoher Geschwindigkeit, während das PW-TDI Signal durch hohe Intensität, aber niedrige Geschwindigkeit gekennzeichnet ist (Paladini et al. 2000; Sutherland and Hatle 2000). Daraus geht eine hohe zeitliche, bei gleichzeitig geringer räumlicher Auflösung hervor (Tutschek et al. 2003). Die Datenanalyse ist unkompliziert und erfolgt online. Der Fokus wird vor allem auf die Ermittlung von Spitzengeschwindigkeiten (Peak-Velocity) gelegt (Harada et al. 1999; Comas and Crispi 2012). Die Maximalgeschwindigkeiten der Systole und Diastole (E-Welle und A-Welle) stellen dabei wichtige Indikatoren für die fetale kardiale Funktion dar (Yu et al. 2007). Die wichtigste Einschränkung ist, dass nur ein

Areal zur selben Zeit untersucht werden kann, was einen Vergleich der Segmente zu definierten Zeitpunkten des Herzzyklus schwierig macht. Des Weiteren können mit dem gepulsten Gewebedoppler keine Deformierungsparameter wie Strain und Strain-Rate gemessen werden. (Enzensberger et al. 2014)

Eine gute räumliche Auflösung bei ausreichender zeitlicher Auflösung hält die zweite Form des Tissue Doppler Imaging bereit, die **farbcodierte Gewebedoppler Sonographie** (colour coded Tissue Doppler Imaging, C-TDI). Da die Velocity im C-TDI im Vergleich zum PW-TDI in verschiedenen myokardialen Regionen während eines Herzzyklus auch zeitgleich gemessen werden kann, führt dies zu einer effizienteren Beurteilung der kardialen Performance (Dandel et al. 2009; Larsen et al. 2006; Saini et al. 2014). Des Weiteren misst der gepulste Gewebedoppler die maximale myokardiale Velocity, während der Farbgewebedoppler die mittleren Geschwindigkeiten bestimmt (Saini et al. 2014). Moderne Technik kompensiert die insuffiziente zeitliche Auflösung durch eine hohe Bildfrequenz (Frame Rate) bis zu 100 Hz. Die Messungen können sowohl im M-Mode als auch im B-Mode durchgeführt werden, da das C-TDI-Verfahren den zweidimensionalen Methoden aufgelagert ist. Jeder Pixel des Bildausschnittes ist farbig unterlegt, abhängig von Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung des Gewebes. Bewegungen in Richtung des Schallkopfes werden rot dargestellt, sich vom Schallkopf entfernende Bewegungen sind blau gekennzeichnet. Hellere Farbtöne korrespondieren mit schnellerer Geschwindigkeit (Steinhard et al. 2007). Die Analyse der Rohdaten erfolgt offline mittels einer Nachbearbeitungssoftware anhand eines kurz aufgenommen Datenfilms (Cineloop), welcher einen oder mehrere Herzzyklen enthalten kann (Nikitin and Witte, Klaus K A 2004). Die Geschwindigkeitsprofile lassen sich so nachträglich rekonstruieren. Das C-TDI ermöglicht es, innerhalb eines Cineloops sowohl regionale als auch globale Myokardsegmente zu beurteilen (Dandel et al. 2009). Der Untersucher kann dabei mehrere Messpunkte an für ihn interessanten Bereichen setzen, sogenannte Regions of Interest (ROI). Auch Schnittebenen im M-Mode können frei gewählt und mit anderen Arealen verglichen werden. Die Parameter Strain und Strain Rate sind wichtige, vom C-TDI abgeleitete Analyseverfahren, die Aussagen zur Wandverformung und zu aktiven und passiven Bewegungen erlauben (Larsen et al. 2006). In der Erwachsenenkardiologie gestattet die simultane Ableitung eines EKG automatisch die Zuordnung der TDI-Daten zum Herzzyklus (Steinhard et al. 2007). Trotz fehlender EKG Ableitung am Feten, ist es nach Steinhard et al. möglich, den fetalen Herzzyklus reproduzierbar und eindeutig anhand der Velocity-Kurvenverläufe zu

bestimmen (Steinhard et al. 2005). In der Herzrhythmusanalytik lassen sich so relevante systolische und diastolische Intervalle messen: E- und A- Welle, ICT, ET und IRT. Des Weiteren lässt sich die AV-Überleitungszeit bestimmen (Nii et al. 2006a). In einer Veröffentlichung von 2009 zeigen Rein et al., dass sich anhand dieser Parameter Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien sowie AV-Überleitungsstörungen mittels Farbgewebedoppler diagnostizieren lassen (Rein et al. 2009). Auch anderen Autoren wie Paladini et al. (Paladini et al. 2000) und Nii et al. (Nii et al. 2006b) gelang es, ein hohes Maß an Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit des C-TDI zu bestätigen.

Die Gewebedoppler Sonographie findet in vielerlei Hinsicht **Anwendung**. Nach der Einführung der fetalen Echokardiographie lag das Interesse nicht nur in der Detektion von strukturellen Herzfehlern, sondern auch in der Bestimmung der kardialen Funktion (Sahn and Kisslo 1991). Der Tissue Doppler wurde zum ersten Mal 1999 von Harada et al. (Harada et al. 1999) an gesunden Feten angewandt. Diese Studie zielte darauf ab, Referenzwerte für myokardiale Kontraktionsgeschwindigkeiten zu ermitteln. Tutschek et al. veröffentlichten 2003 eine Studie, in der sie die Anwendbarkeit des PW-Gewebedopplers über die komplette Schwangerschaft hinweg ohne zusätzliche spezifische Hard- oder Software zur Screening-Untersuchung der fetalen kardialen Funktion an gesunden Feten zeigen konnten (Tutschek et al. 2003). Sowohl in der Fetal- als auch in der Erwachsenenkardiologie ergeben sich die Möglichkeiten einer erweiterten Herzrhythmusdiagnostik, der Identifizierung einer kardialen Dysfunktion in präklinischen Stadien, des Vergleiches mehrerer Areale im Herzzyklus, der Bestimmung prä- und postsystolischer Intervalle und der Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion. Denn bereits bei einer leicht eingeschränkten Pumpfunktion kann es zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit als Korrelat einer notwendigen adäquaten Myokardrelaxation kommen (Enzensberger et al. 2014). Neben der noninvasiven Beurteilung der Druckverhältnisse in den Herzhöhlen und der Pulmonalarterie, der Detektion von Herzklappenerkrankungen und der frühzeitigen Diagnose von Kardiomyopathien steht auch die Feststellung einer drohenden fetalen Herzinsuffizienz mit Gefahr eines Hydrops fetalis im Vordergrund (Chan et al. 2005; Nikitin and Witte, Klaus K A 2004). Kardiale Dysfunktionen können außerdem bei Zwillingstransfusionssyndromen (van Mieghem et al. 2010), angeborenen Fehlbildungen (Inamura et al. 2005) und Zwerchfellhernien (van Mieghem et al. 2009) nachgewiesen werden.

Limitationen findet die Anwendung des Tissue Doppler - genauso wie die jedes Doppler Verfahrens - in der Winkelabhängigkeit (Storaa et al. 2003). Das Herz bewegt sich im dreidimensionalen Raum, wobei im Ultraschallbild nur eine zweidimensionale Schnittebene darstellbar ist. Die Geschwindigkeit kann also nur parallel zu dieser Ultraschalllinie korrekt gemessen werden. Alle Bewegungen des Myokards darüber hinaus können nicht aufgezeichnet werden (Langeland et al. 2005). Die Kontraktion des Myokards in der longitudinalen Achse kann bedeutend höhere Werte als in der transversalen Ebene annehmen, wodurch die longitudinalen und transversalen Parameter nicht vergleichbar sind. Der transversale Vierkammerblick ermöglicht eine durchaus bessere Darstellung der atrialen Kontraktion. Die Abhängigkeit vom Insonationswinkel macht die klinische Interpretation schwierig und erfordert ein hohes Maß an Erfahrung des Untersuchers, kann aber durch benutzerdefinierte Winkelkorrektur in der TDI Software limitiert werden (Steinhard et al. 2007; Sade et al. 2003). Dies impliziert, dass die myokardiale Deformation nur eindimensional gemessen wird. Um verlässliche Werte zu erhalten, ist es notwendig, ein Segment manuell durch den kardialen Zyklus zu verfolgen. Es ist wichtig, darauf zu achten, dass die Schallwellen dabei möglichst genau senkrecht oder parallel zur Bewegungsrichtung des Herzens verlaufen. Dies macht die Technik zeitaufwendig und weniger klinisch anwendbar (Langeland et al. 2005). Aufgrund der fetalen Position können nicht immer ein perfekter Vierkammerblick oder spezielle Standardebenen als Referenz eingestellt werden. Zudem ergibt sich die Schwierigkeit, dass die Aufnahme bei völliger Ruhe des Feten gemacht werden muss, damit zum Beispiel Bewegungsartefakte durch Atemexkursionen vermieden werden (Comas and Crispi 2012). Es ist dementsprechend zur Aufzeichnung der Rohdatenloops auf eine bestmögliche Ruhelage des Feten achten (Steinhard et al. 2007). Neben den fetalen und maternalen Bewegungen erschwert auch die geringe Herzgröße die Untersuchungsbedingungen (Enzensberger et al. 2014). Zudem ist durch die fetalen Bewegungen die gleichzeitige Ableitung eines EKG routinemäßig noch nicht möglich, sowie Methoden wie die fetale Magnetokardiographie oft nicht verfügbar (Tutschek and Schmidt 2011). Trotz dieser Limitierungen ist es nach Steinhard et al. möglich, den Herzzyklus allein anhand der Kurvenverläufe eindeutig zu bestimmen (Steinhard et al. 2007). Der größte Nachteil des PW-TDI ist, dass er in nur einer Region des Herzens zu einer bestimmten Zeit Informationen zur Velocity bereitstellt und damit einen simultanen Vergleich verschiedener Regionen unmöglich macht. Die meisten der verfügbaren TDI Geräte sind für Erwachsene konzipiert und noch nicht an den geburtshilflichen

Ultraschall angepasst. Zusätzlich sind die bisher gemessenen Spitzengeschwindigkeiten deutlich niedriger als bei Erwachsenen, wobei oft selbst die kleinste verfügbare Größenskala noch zu groß ist. In diesem Fall werden die Wellenformen in einer suboptimalen Auflösung dargestellt, was die Genauigkeit einschränken kann (Comas and Crispi 2012). Hohe Frame Rates sind von enormer Relevanz für die Qualität der ermittelten Daten, da fetale Herzfrequenzen zwischen etwa 110 und 160 bpm physiologisch sind und dabei auch die besonders kurzen Zeitintervalle, wie die isovolumetrischen Phasen, erfasst werden müssen. So kommt es bei hohen Frequenzen außerdem zu einem Verschmelzen der E- und A-Welle, was eine genaue Lokalisation der dazwischen liegenden Inzisur erschwert (Nii et al. 2006c). Zu niedrige Frame Rates können zu einer schlechten zeitlichen Auflösung führen und resultieren in einer Unterschätzung der zeitabhängigen Parameter. Mit hohen Frame Rates erhöht sich zwar die zeitliche Auflösung, jedoch ist die korrekte Analyse der schnellen Events des Herzzyklus kritisch zu betrachten und die Qualität des Deforming Imaging (Strain, Strain Rate) eindeutig davon abhängig (Comas and Crispi 2012; Steinhard et al. 2007). So gilt es, Frame Rates zwischen 100 und sogar über 200 Hz hinaus zu erreichen.

2 Ziele

Ziel der Studie war es, herauszufinden, wie sich die drei Ultraschallmethoden gepulster Doppler, gepulster Gewebedoppler und Farb-Gewebedoppler im direkten Vergleich der AV-Überleitungszeiten und Zyklusintervalle ICT, ET, IRT zueinander verhalten. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich die Dauer der AV-Überleitungszeit in den jeweiligen Verfahren im Laufe der Schwangerschaft verändert. Neben dem Normalkollektiv sollte zusätzlich eine Testgruppe zeigen, ob immunologische Erkrankungen der Mutter oder fetale Arrhythmien zu veränderten Überleitungszeiten führen und ob diese mit allen drei Methoden gleichwertig detektiert werden können.

Es ist klinisch wichtig, aussagekräftige Marker zu finden, um Risikoschwangerschaften zu identifizieren (Wahren-Herlenius and Sonesson 2006; Sonesson et al. 2004). Die Detektionsrate von kardialen Fehlbildungen oder anderen Erkrankungen im Nicht-Risiko-Kollektiv ist vergleichsweise gering (Queisser-Luft et al. 1998; Tegnander et al. 2006). Ziel ist es, einen fetalen AV-Block ersten Grades zu ermitteln, bevor durch die Gewebedestruktion ein kompletter, irreversibler AV-Block verursacht wird. Mit der Option einer Glukokortikoid-Behandlung zur Beschränkung der fetalen myokardialen Inflammation und der Detektion anderer Herzrhythmusstörungen bekommt die Bestimmung der mechanischen AV-Überleitungszeit eine klinische Bedeutung (Steinhard et al. 2009). Je früher Verlängerungen der AV-Überleitungszeit oder andere Herzrhythmusstörungen detektiert werden können, desto eher kann eine Behandlung erfolgen und Spätfolgen besser verhindert werden. Die vorgeburtliche Feststellung kardialer Erkrankungen oder Fehlbildungen ist elementar für die Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität (Jaeggi 2004). Der optimale Zeitraum für die kardiale Ultraschalluntersuchung liegt nach Empfehlung der DEGUM zwischen der 20. und 22. SSW, da erst hier eine zuverlässige Aussage getroffen, jedoch immer noch rechtzeitig interveniert werden kann (Chaoui et al. 2008). Es soll die Zweckmäßigkeit verschiedener echokardiographischer Methoden getestet und überprüft sowie eine Aussage darüber getroffen werden, welche der Methoden sich am besten für die klinische Anwendung in der fetalen kardialen Diagnostik eignet. Diese Arbeit hat das Ziel, Vorarbeit für weitere klinische Studien zu leisten.

3 Patienten

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden Untersuchungsdaten und Befunde von schwangeren Patientinnen der Pränataldiagnostik Gießen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg analysiert.

3.1 Genehmigung

Diese prospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität des Landes Hessen genehmigt (Aktenzeichen 115/13). Die Genehmigung beinhaltet die Nutzung der Daten in anonymisierter Form durch Doktorandinnen und Doktoranden der Universität Gießen.

3.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden die Daten von 68 schwangeren Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum von November 2011 bis Juli 2013 in der Pränataldiagnostik Gießen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg vorstellig wurden. Die genauen Untersuchungszeitpunkte richteten sich nach der jeweiligen Indikation bei der Überweisung und lagen zwischen der 19. und 37. SSW (Mittelwert $M=28,1 \pm 6,1$ SSW; Median $Mdn=29,5$ SSW) (siehe *Abbildung 2*). Bei vier Probandinnen der Testgruppe wurden wiederholte Untersuchungen in unterschiedlichen zeitlichen Abständen durchgeführt, was zu einem Stichprobenumfang von insgesamt $N=72$ führte. Die sonographische Beurteilung erfolgte in einer gesamten Zeitspanne von 1,75 Jahren.

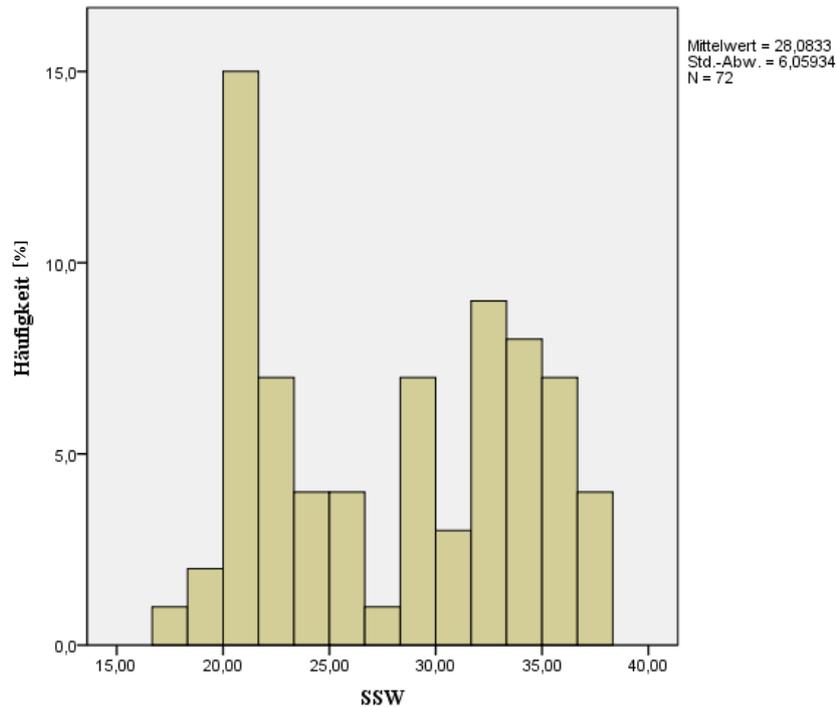


Abbildung 2: Blockdiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Schwangerschaftsalters

Als Normalkollektiv wurden 59 Patientinnen im Alter zwischen 19 und 42 Jahren (Median 31 Jahre) in die Studie eingeschlossen, die sich zwischen der 19. und 37. SSW befanden. Das mittlere Schwangerschaftsalter lag bei 27,4 \pm 6,1 SSW (Median 26,0 SSW). Die Feten mussten zeitgerecht entwickelt, sonomorphologisch unauffällig mit strukturell regelrechtem Herzen und im Sinusrhythmus sein. Die Probandinnen nahmen keine kardial wirksamen Medikamente ein. In die Testgruppe wurden neun Patientinnen im Alter zwischen 27 und 42 Jahren (Median 34 Jahre), befindlich zwischen der 19. und 35. SSW ($M=30,3 \pm 4,9$ SSW; Median 32,0 SSW), mit vorbestehenden Erkrankungen aufgenommen, bei welchen ein Zusammenhang zur Entstehung eines AV-Blocks oder einer verlängerten Überleitungszeit beim Ungeborenen vermutet wurde. Darunter befanden sich vier Schwangere mit fetalen Herzarrhythmien (SVT, SVES, fetale Re-Entry-Tachykardie und Bradykardie), drei Schwangere mit immunologischen Erkrankungen (Lupus erythemathodes, subakut kutanem Lupus erythemathodes und Sjögren-Syndrom). Fünf der Schwangeren der Testgruppe wiesen positive irreguläre Antikörper (Rho/SS-A-AK, Anti E-AK, Anti C-AK, Anti Kell-AK) auf. Vier der Probandinnen aus der Testgruppe wurden im Laufe der Studie wiederholt zu einem späteren Zeitpunkt untersucht, wodurch sich $n=13$ Messungen ergaben.

3.3 Ausschlusskriterien

Für die Kontrollgruppe wurden alle Patientinnen ausgeschlossen, bei welchen eine Pathologie des Feten oder sonomorphologische Veränderungen auffällig wurden. Auch Feten, die nicht zeitgerecht entwickelt oder nicht im Sinusrhythmus waren, wurden nicht in das Normalkollektiv aufgenommen. Mütter mit schwerwiegenden vorbestehenden Erkrankungen wurden ebenfalls nicht in die Studie einbezogen. Des Weiteren wurden Patientinnen unter der 18. SSW ausgeschlossen. Fälle, in denen zwar Daten zu PW-Doppler und PW-TDI vorhanden waren, aber keine Messung mittels C-TDI durchgeführt worden war, wurden nicht betrachtet. Inhaltlich bedingt dies jedoch keine Verzerrung der Daten.

3.4 Einverständniserklärung

Die Patientinnen wurden über die Studie aufgeklärt und konnten sich für oder gegen die Teilnahme entscheiden. Zum Schutz der persönlichen Daten der Probandinnen, erfolgte die Auswertung der Daten in anonymisierter Form.

4 Methoden

4.1 Technische Ausrüstung

Alle ultrasonographischen Untersuchungen wurden mit einer *Toshiba Artida High End System* und einer *Toshiba Aplio XG* durchgeführt. Es wurde eine Konvexsonde mit 6 MHz (PVT-674BT) bzw. 3,5 MHz (PVT-375BT) gewählt. Auf einer Festplatte wurden die Einzelbilder und Cineloops gespeichert. Die Frame Rate lag beim PW-Doppler bei 13 fps, im PW-TDI LV bei 46 fps, RV bei 42 fps und im C-TDI durchschnittlich bei 117 fps. Unter Verwendung des speziellen *TDIQ-Softwaremoduls (Tissue Doppler Imaging Quantification - Toshiba Medical Systems)* wurden die Daten auf der externen Workstation *UltraExtend® (Toshiba Medical Systems)* des Universitätsklinikums Gießen und Marburg aufgerufen und ausgewertet.

4.2 Datenerhebung

Aus dem Datenverarbeitungsprogramm *ViewPoint® Version 5.6.25.281* der Viewpoint Bildverarbeitungs-GmbH wurden die folgenden klinischen und demographischen Daten erfasst: Alter, Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, Gestationsalter, bekannte Vorerkrankungen, Antikörperstatus und Herzrhythmusstörungen. Anhand von Standbildern im PW-Doppler und PW-TDI sowie Cineloops im C-TDI wurden die fetale Herzfrequenz, die atrioventrikuläre Überleitungszeit, die isovolumetrische Kontraktionszeit, die Ejektionszeit und die isovolumetrische Relaxationszeit bestimmt.

Für die zuvor erfolgte pränataldiagnostische Untersuchung lagen die schwangeren Patientinnen in Rücken- oder Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper auf der Untersuchungsliege. Die Untersuchungen wurden durch drei erfahrene Untersucher der DEGUM-Stufe II (Herr PD Dr. med. C. Enzensberger sowie Herr PD Dr. med. J. Degenhardt) und Stufe III (Herr Prof. Dr. med. R. Axt-Flidner) durchgeführt und dauerten zwischen 20 und 40 Minuten. Zunächst wurde sich sonographisch eine Übersicht über Lage und Position des Feten verschafft. Sobald in der Übersichtsaufnahme Kontraktionen des Herzens darstellbar waren, konnte es vergrößert und, wenn durch Lage

des Fetus und Habitus der Mutter möglich, in einem apikalen oder basalen Vierkammerblick eingestellt werden. Es sollte das Ultraschallfenster möglichst groß ausfüllen. Nach optimaler Einstellung wurde der jeweilige Doppler aktiviert, um den Blutfluss im Herzen oder die Gewebewegung des Myokards nachzuweisen. Die Rohdaten wurden währenddessen im Gerät gespeichert. Die Nulllinie musste so gewählt werden, dass die Minima und Maxima darstellbar waren. Die Messfenster wurden beim PW-Doppler-Verfahren auf Höhe der Mitralklappenspitzen im linken Ventrikel platziert, für die Gewebedoppler-Untersuchungen jeweils im rechten und linken Ventrikel direkt unterhalb der Ventilebene am Anulus fibrosus. In den TDI-Verfahren wurde die mechanische Überleitungszeit auf indirekte Weise mithilfe des atrialen Peaks, jedoch ohne direkte Aufzeichnung der Vorhofbewegung, bestimmt. Das Messfenster wurde dann über die Farbfläche gelegt, wobei darauf zu achten war, den Einschallwinkel möglichst gering zu halten ($<15^\circ$). Für den PW-Doppler wurden linksventrikulär Daten erhoben, für den PW-TDI und den C-TDI biventrikulär. In jedem Fall wurde versucht, mindestens drei deutliche aufeinanderfolgende fetale Herzzyklen ohne Artefakte aufzuzeichnen. Entsprechend des Herzzyklus zeigte sich in PW-Doppler und PW-TDI ein sinusoides Flussprofil mit positiven und negativen Spektren. Die Rohdaten wurden digital gespeichert.

4.3 Datenanalyse

Für PW-Doppler und PW-TDI konnten die aufgezeichneten Flussprofile im Standbild betrachtet und in repräsentative, digital speicherbare Einzelbilder zerlegt werden. Im apikalen Vierkammerblick befindet sich die systolische Bewegung im Gewebedopplerverfahren oberhalb der Nulllinie, denn das Myokard bewegt sich in diesem Fall auf den Schallkopf zu. Liegt hingegen im basalen Vierkammerblick das Vorhofsdach dem Schallkopf näher, sind die Kurvenverläufe spiegelbildlich dargestellt. Werden Geschwindigkeiten über der Mitralklappe mittels PW-Doppler gemessen, stellen sich die E- und A-Welle als positives Flussprofil dar. Es zeigen sich in einem Zyklus die E-Welle und A-Welle in der Diastole sowie die S-Welle als Pendant zur Systole. Aus den Kurven wurden die folgenden Zeitintervalle bestimmt: ICT, ET, IRT und die AV-Überleitungszeit. In der vorliegenden Studie wurde die AV-Überleitungszeit analog zu den Methoden von Nii et al. einmal als Intervall von der Inzisur zwischen E- und

A-Welle bis zu Beginn der IVC gemessen (im Folgenden als *Aa-IV* bezeichnet) und einmal als Intervall von der Inzisur zwischen E- und A-Welle und Beginn der Ejektionsphase (im Folgenden als *Aa-Sa* bezeichnet) (Nii et al. 2006a). Der Beginn der isovolumetrischen Kontraktion wurde als Durchtritt der Geschwindigkeitskurve durch die Nulllinie definiert. Die isovolumetrische Kontraktionszeit (*ICT*) wurde somit vom Nulldurchgang am Beginn der Systole bis zum Beginn der Ejektionsphase gemessen. Die *ICT* wurde folglich einmal in die Messung einbezogen und einmal nicht. Die Ejektionszeit (*ET*) wurde als Zeitintervall von Beginn der Ejektionsphase bis zur isovolumetrischen Relaxation bestimmt. Die *IRT* bildete das Zeitintervall vom Ende der Ejektionsphase bis zum Nulldurchgang. Im PW-Doppler wurden die Zeitintervalle linksventrikulär bestimmt, im PW-TDI links- und rechtsventrikulär, um gegebenenfalls Unterschiede darstellen zu können. Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die erläuterten Messungen.

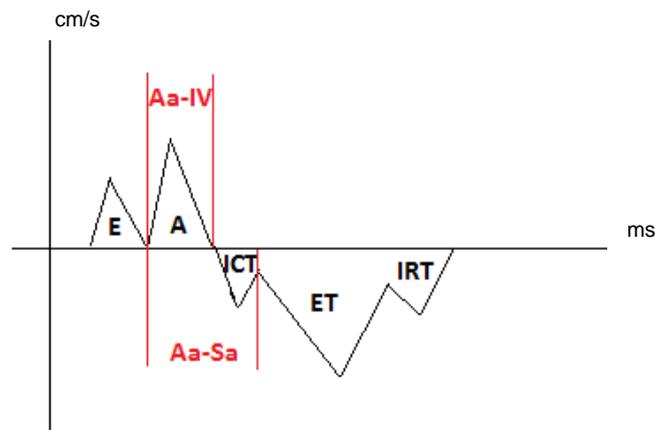


Abbildung 3: Schematische Darstellung der AV-Intervalle *Aa-IV* und *Aa-Sa* im Herzzyklus

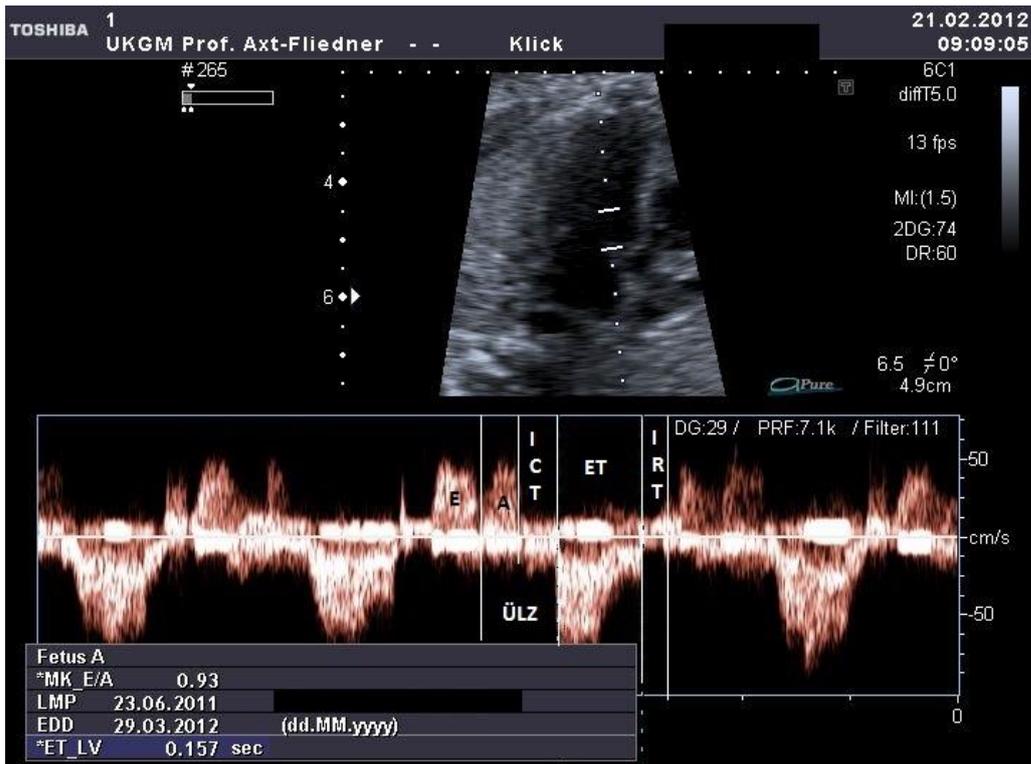


Abbildung 4: PW-Doppler Aufnahme, linker Ventrikel des fetalen Herzens. Es sind E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und die ÜLZ als Aa-Sa abgebildet

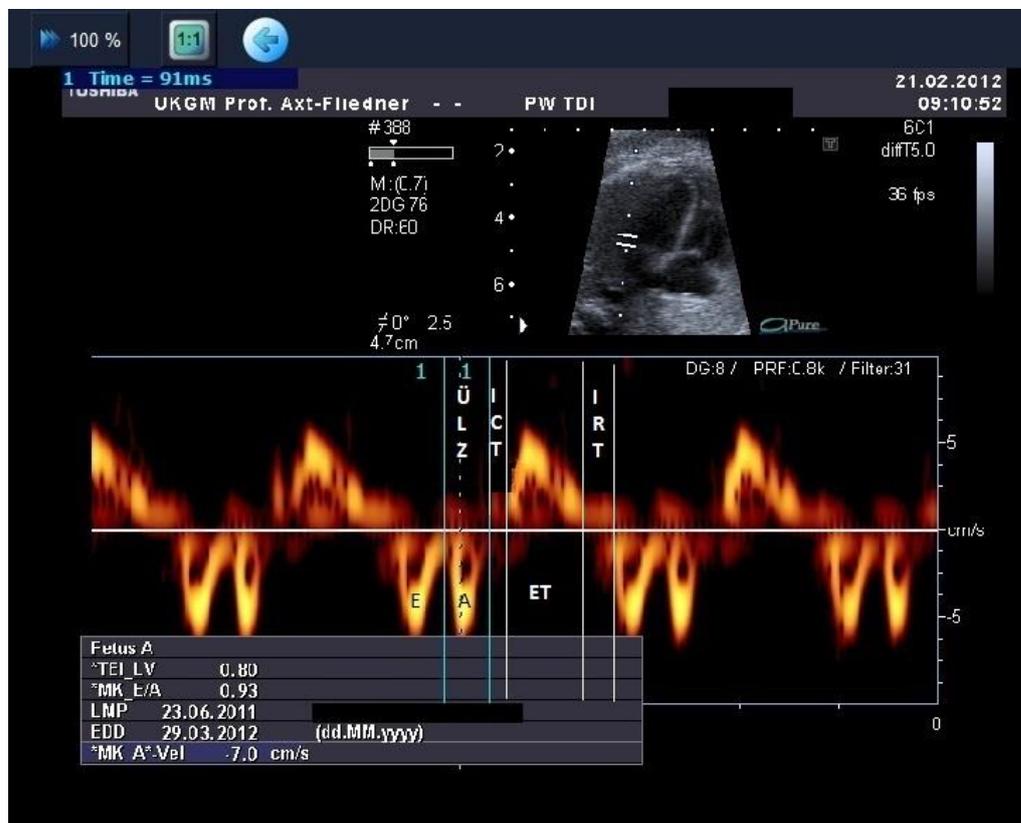


Abbildung 5: PW-TDI Aufnahme, linker Ventrikel des fetalen Herzens. Es sind E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und die ÜLZ als Aa-IV abgebildet.

4.4 Offline Datenanalyse

Die Offline-Analyse der C-TDI-Rohdatensätze wurde mit dem *TDIQ-Softwaremodul*® der Firma Toshiba durchgeführt. Der aufgezeichnete Datenfilm wurde zu einem Zeitpunkt angehalten, an dem das Myokard möglichst gut sichtbar war. Die Größe des fetalen Herzens auf dem Bildschirm wurde über die Funktion „Reconstruct“ so angepasst, dass anschließend das Messfenster besser platziert werden konnte. Nachdem man durch anatomische Gesichtspunkte den linken vom rechten Ventrikel unterschieden hatte, wurde ein einzelner Herzzyklus isoliert. Nun wurde je ein Messfenster (ROI= region of interest) in die laterale Wand des linken und rechten Ventrikels platziert (siehe *Abbildung 6* und *Abbildung 7*). Empfehlenswert ist eine Platzierung im oberen Abschnitt der lateralen Wand, etwas entfernt von den AV-Klappen, damit die Bewegungen der anulären Bereiche nicht hervorstechen (Steinhard et al. 2009) und damit möglichst wenig Blutsäule im Messfenster eingeschlossen wird. Die Größe der ROI wurde individuell nach Herzgröße und Auflösung gewählt, jedoch minimal 1x2 mm und maximal 3x5 mm. Man erhält so die typische Geschwindigkeitskurve, anhand derer die Zeitintervalle ICT, ET, IRT und die AV-Überleitungszeit analog zur Analyse von PW-Doppler und PW-TDI biventrikulär bestimmt wurden. Es wurden nur komplette Datensätze verwendet. Fälle, in denen keine Daten zum Farbgewebedoppler vorhanden waren, wurden nicht betrachtet. Inhaltlich bedingt dies jedoch keine Verzerrung der Daten.



Abbildung 6: C-TDI Aufnahme, ROI im rechten Ventrikel des fetalen Herzens. Fünf Herzzyklen abgebildet.

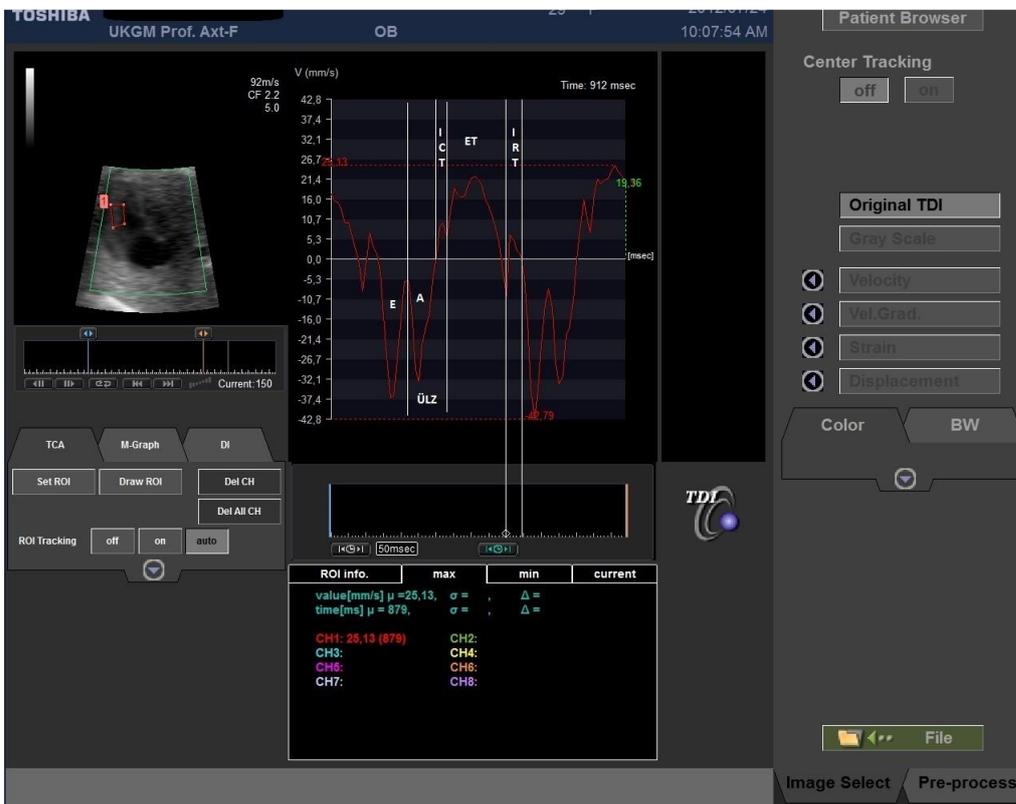


Abbildung 7: C-TDI Aufnahme, ROI im linken Ventrikel des fetalen Herzens. Ein Zyklus ist vergrößert dargestellt mit E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und ÜLZ als Aa-Sa.

4.5 Statistische Datenanalyse

Die Patientendaten wurden verschlüsselt in eine konventionelle Datenbank überführt. Die statistische Datenanalyse der zusammengestellten Informationen erfolgte auf Empfehlung der Universitätsfrauenklinik Gießen in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. soc. Johannes Herrmann mithilfe der Statistiksoftware *SPSS® 22.0 (IBM SPSS Statistics)* für Windows.

Zur Beschreibung der Verteilung quantitativer, stetiger Merkmale im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden der arithmetische Mittelwert (M), die Standardabweichung ($+/-SD$), der Median (Mdn) sowie der Minimal- und Maximalwert zur Charakterisierung der Streuung als statistische Maßzahlen berechnet. Die Datenverteilung wurde mithilfe von Boxplots mit Median, 1. und 3. Quartil (entspricht dem 25 % und 75 % Perzentil), Minimum und Maximum (größter und kleinster nicht extremer Wert) veranschaulicht. In allen folgenden Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt.

Es wurde die Übereinstimmung bzw. Inter-Rater-Reliabilität zwischen den verschiedenen Beurteilern (Ultraschallmethoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI) bezüglich der gemessenen Zeitintervalle geprüft. Dafür wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient ICC („Intra-Class-Correlation“) ermittelt (Two-way-mixed, Absolute Übereinstimmung, single rater). Zusätzlich zum ICC werden dessen 95%-Konfidenzintervalle berichtet. Liegt der ICC im Bereich von Null, zeigt dies ein zufälliges Beurteilungsverhalten an (Wirtz et al. 2014). Ein Wert von 1 hingegen signalisiert eine perfekt zuverlässige Merkmalseinschätzung durch die Beurteiler. Als Hinweis auf eine gute Beurteilerübereinstimmung werden in der Regel Werte größer als 0,7 angesehen.

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zwischen der AV-ÜLZ und der Schwangerschaftswoche wurden die Ergebnisse in Streudiagrammen dargestellt und eine einfache Regressionsanalyse (lineare Regression) durchgeführt. Diese wurde nur für die Teilgruppe des Normalkollektivs durchgeführt, nicht im Rahmen der MIXED-Modelle und deshalb ohne Probleme mit wiederholten Messungen. Es erfolgte die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes (R^2), des unstandardisierten Schätzers, des Standardfehlers des Schätzers, des standardisierten Beta Regressionskoeffizienten (β) und des p-Wertes. Ergänzend wurde anhand desselben Kollektivs mittels einer linearen Regression rein deskriptiv der Zusammenhang zwischen dem Schwangerschaftsalter und der fetalen

Herzfrequenz dargestellt, dessen Analyse jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

Abschließend wurden Mittelwertvergleiche für die AV-ÜLZ in Test- und Kontrollgruppe durchgeführt. Dafür wurden die geschätzten Randmittel getestet und berichtet. Es wurde die SPSS-Prozedur MIXED verwendet, um Varianzheterogenität adäquat modellieren zu können (Unterbefehl REPEATED), gegebenenfalls Abhängigkeiten in den Daten, die durch die wiederholte Messung derselben Probandinnen entstanden sein könnten, zu erkennen und angemessen berücksichtigen zu können (Unterbefehl RANDOM) sowie die SSW als Kovariate aufnehmen zu können. Wo es zu Schätzproblemen kam, weil die durch die Abhängigkeiten in den Daten erklärte Varianz auf null geschätzt wurde, wurden die Daten als unabhängig angesehen. Dabei wurden Mittelwerte, Standardfehler (*SE*), F- und p-Werte bestimmt.

5 Ergebnisse

Ziel der Studie war es, die Übereinstimmung der Ultraschallmessmethoden des gepulsten Doppler und Gewebedoppler sowie farbcodierten Gewebedoppler hinsichtlich kardialer Zeitintervalle des fetalen Herzens zu überprüfen. Es sollte gezeigt werden, ob sich die AV-Überleitungszeit mit fortschreitendem Gestationsalter verändert und ob immunologische, antikörperpositive Erkrankungen der Mutter oder fetale Herzrhythmusstörungen zu verlängerten Überleitungsstörungen führen. Im Folgenden werden die Resultate der Datenaufarbeitung mittels SPSS® dargestellt.

Die Ergebnisdarstellung gliedert sich in

- Angaben zu Bildwiederholungsraten
- Übereinstimmung von isovolumetrischer Kontraktionszeit, Ejektionszeit, isovolumetrischer Relaxationszeit und AV-Überleitungszeit des PW-Doppler, PW-Gewebedoppler und Farb-Gewebedoppler
- Veränderung der AV-Überleitungszeit und Herzfrequenz im Laufe der Schwangerschaft
- Wirkung von speziellen immunologischen Erkrankungen der Mutter und Rhythmusstörungen des Feten auf die AV-Überleitungszeit

5.1 Frame Rate

Die Frame Rate lag bei $n=59$ Messungen der gesunden Probandinnen mittels PW-Doppler durchweg bei 13 fps. Im PW-TDI linksventrikulär lag sie im Durchschnitt bei $45,9 \pm 12,6$ fps, rechtsventrikulär bei $41,5 \pm 10,5$ fps. Die in Messungen des C-TDI verwendeten Frame Rates lagen deutlich höher bei im Mittel $117,2 \pm 32,0$ fps.

5.2 Normalverteilung

Es ließ sich eine symmetrische Verteilung der Residuen im trendgereinigten Q-Q Plot erkennen. Es wurde auf Normalverteilung geprüft, um Ausreißer zu erkennen und dann robust ohne Ausreißer gerechnet. Die Daten weichen nicht erheblich von einer Normalverteilung ab.

5.3 Übereinstimmung von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI im Normalkollektiv anhand von ICT, ET, IRT und AV-ÜLZ

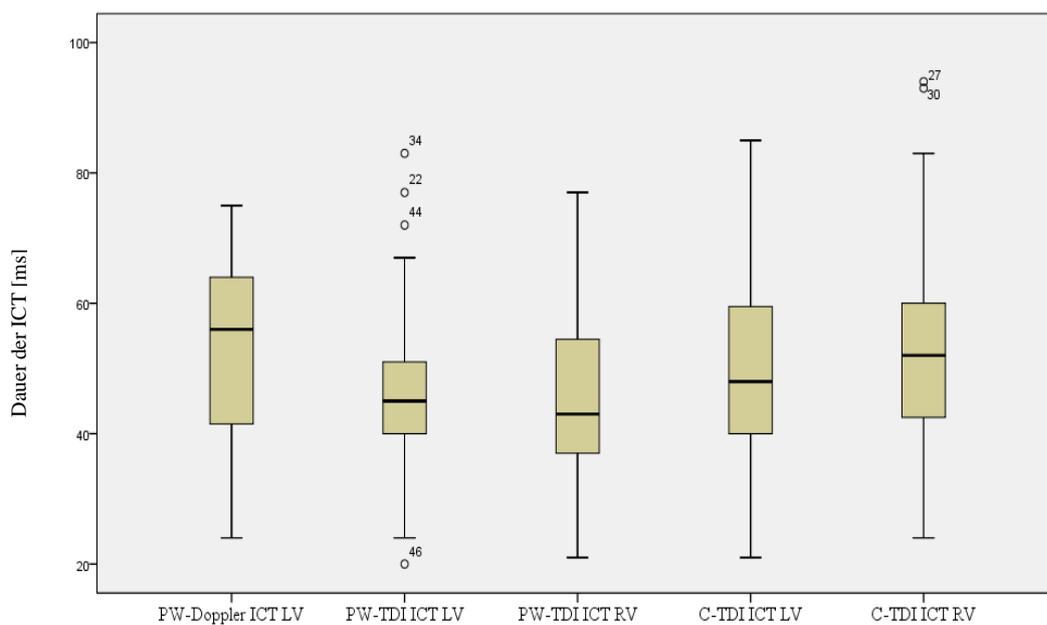
5.3.1 Isovolumetrische Kontraktionszeit

Nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über den jeweiligen Mittelwert und die Standardabweichung der isovolumetrischen Kontraktionszeit im linken und rechten Ventrikel mit den drei Methoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ($n=59$). Die Mittelwerte betragen im PW-Doppler LV $52,9 \pm 14,3$ ms, im PW-TDI LV $46,1 \pm 11,5$ ms und RV $45,7 \pm 13,5$ ms. Im C-TDI betragen die Mittelwerte LV $50,0 \pm 13,5$ ms und RV $51,9 \pm 14,5$ ms. Diese fielen damit ein wenig höher aus als die Werte im PW-TDI. Den höchsten Mittelwert zeigte der PW-Doppler.

	Mittelwert	Standardabweichung	n
PW-Doppler LV	52,9	14,3	59
PW-TDI LV	46,1	11,5	59
PW-TDI RV	45,7	13,5	59
C-TDI LV	50,0	13,5	59
C-TDI RV	51,9	14,5	59

***Tabelle 1:** Messwerte der ICT in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI*

Das nachfolgende Boxplot-Diagramm veranschaulicht die Verteilung der Werte. Es sind Mediane, Minima, Maxima, das 25. und 75. Perzentil sowie Ausreißer der ICT angegeben.



***Abbildung 8:** Boxplot zur Darstellung der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI*

ICC für einzelne Maße betrug $ICC=0,135$ $_{[0,043;0,256]}$. Dieser sowie die einzelnen Korrelationen finden sich in *Tabelle 2* und *Tabelle 3* wieder.

	Korrelation	95%-Konfidenzintervall	
	innerhalb der Klasse	Untergrenze	Obergrenze
Einzelne Maße	,135	,043	,256

Tabelle 2: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

	PW-Doppler LV	PW-TDI LV	PW-TDI RV	C-TDI LV	C-TDI RV
PW-Doppler LV					
PW-TDI LV	,218				
PW-TDI RV	-,004	,196			
C-TDI LV	,311	,217	-,083		
C-TDI RV	,020	,235	,141	,212	

Tabelle 3: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

5.3.2 Ejektionszeit

Folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichung der Ejektionszeit im linken und rechten Ventrikel mit den drei Methoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ($n=59$). Die Mittelwerte betragen im PW-Doppler LV 156,5 \pm 19,5 ms, im PW-TDI LV 172,9 \pm 21,8 ms und RV 172,7 \pm 21,1 ms. Im C-TDI betragen die Mittelwerte LV 154,1 \pm 33,1 ms und RV 153,2 \pm 26,5 ms. Innerhalb einer Methode stimmten damit links- und rechtsventrikuläre Mittelwerte annähernd überein. Die Werte des PW-TDI fielen höher aus als die des C-TDI und des PW-Dopplers.

	Mittelwert	Standardabweichung	n
PW-Doppler LV	156,5	19,5	59
PW-TDI LV	172,9	21,8	59
PW-TDI RV	172,7	21,1	59
C-TDI LV	154,1	33,1	59
C-TDI RV	153,2	26,5	59

Tabelle 4: Messwerte der ET in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Das Boxplot-Diagramm (*Abbildung 9*) zeigt die Verteilung der Werte. Es sind Mediane, Minima, Maxima, das 25. und 75. Perzentil sowie Ausreißer der ET angegeben.

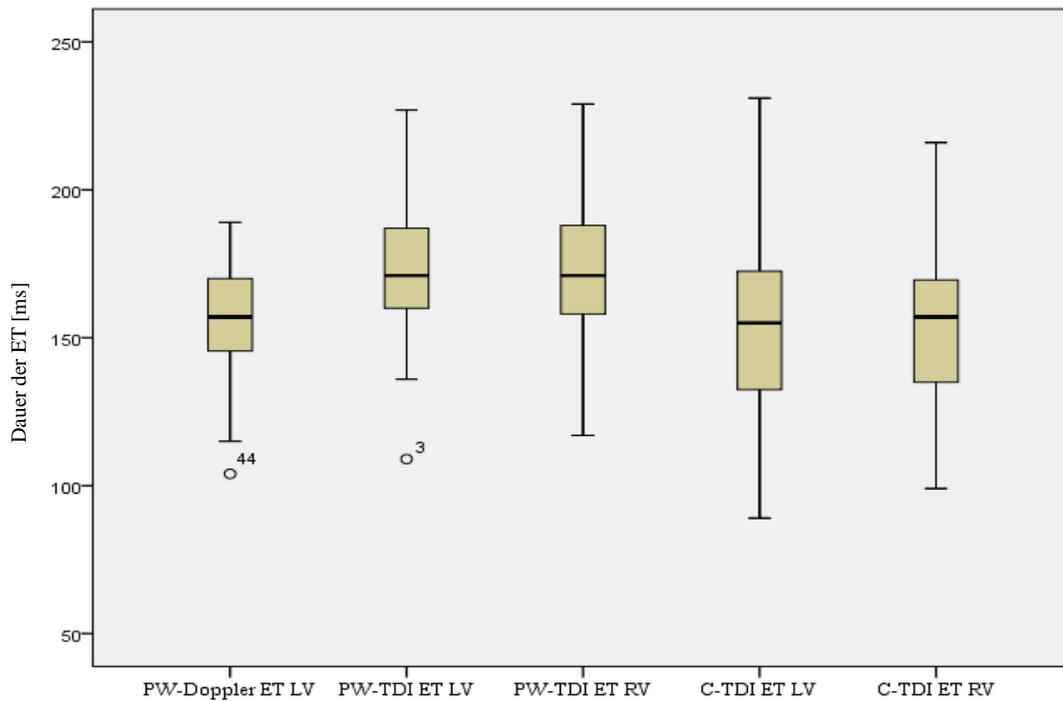


Abbildung 9: Boxplot zur Darstellung der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Für den ICC der einzelnen Maße ergab sich ein Wert von 0,144. Der ICC mit seinem 95%-Konfidenzintervall und seine einzelnen Korrelationen werden in *Tabelle 5* und *Tabelle 6* dargestellt.

	Korrelation		
	innerhalb der Klasse	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
Einzelne Maße	,144	,054	,263

Tabelle 5: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

	PW-Doppler LV	PW-TDI LV	PW-TDI RV	C-TDI LV	C-TDI RV
PW-Doppler LV					
PW-TDI LV	,169				
PW-TDI RV	,124	,344			
C-TDI LV	,007	,159	,059		
C-TDI RV	,035	,171	,050	,499	

Tabelle 6: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

5.3.3 Isovolumetrische Relaxationszeit

In der nächsten Tabelle sind die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichung der isovolumetrischen Relaxationszeit im linken und rechten Ventrikel mit den drei Methoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI -berechnet ohne einen Ausreißer von 155 ms- dargestellt ($n=58$). Die Mittelwerte betragen im PW-Doppler LV 57,0 \pm 12,6 ms, im PW-TDI LV 54,4 \pm 13,7 ms und RV 48,0 \pm 13,6 ms. Im C-TDI betragen die Mittelwerte LV 46,1 \pm 12,3 ms und RV 50,2 \pm 13,1 ms.

	Mittelwert	Standardabweichung	n
PW-Doppler LV	57,0	12,6	58
PW-TDI LV	54,4	13,7	58
PW-TDI RV	48,0	13,6	58
C-TDI LV	46,1	12,3	58
C-TDI RV	50,2	13,1	58

Tabelle 7: Messwerte der IRT in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ohne Ausreißer

Veranschaulicht wird die Verteilung der Werte im nachfolgenden Boxplot-Diagramm. Es sind Mediane, Minima, Maxima, das 25. und 75. Perzentil und Ausreißer der IVR angegeben.

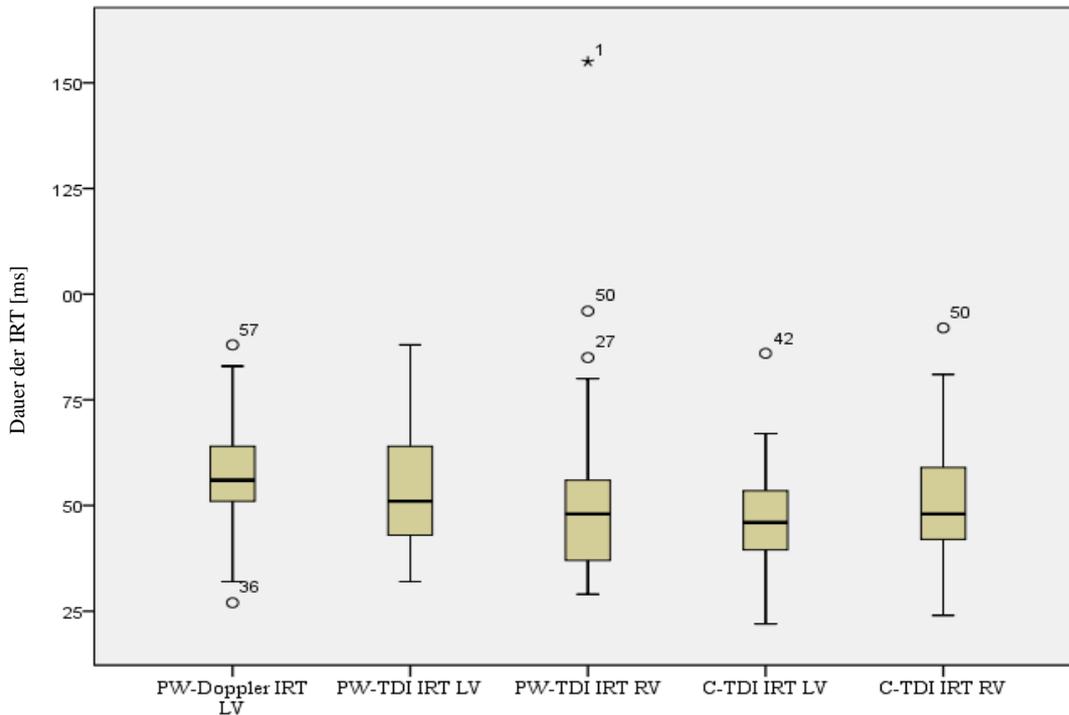


Abbildung 10: Boxplot zur Darstellung der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Der ICC für einzelne Maße betrug $ICC=0,079$ $_{[0,000;0,188]}$. Dieser sowie die einzelnen Korrelationen werden in den folgenden Tabellen aufgeführt.

	Korrelation innerhalb der Klasse		
	95%-Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze	
Einzelne Maße	,079	,000	,188

Tabelle 8: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

	PW-Doppler LV	PW-TDI LV	PW-TDI RV	C-TDI LV	C-TDI RV
PW-Doppler LV					
PW-TDI LV	-,170				
PW-TDI RV	,335	,110			
C-TDI LV	,121	,157	-,040		
C-TDI RV	,040	-,043	,216	,148	

Tabelle 9: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

5.3.4 AV-Überleitungszeit Aa-IV

Die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichung der atrioventrikulären Überleitungszeit Aa-IV im linken und rechten Ventrikel mit den drei Methoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ($n=59$) werden in *Tabelle 10* gezeigt. Die Mittelwerte betragen im PW-Doppler LV 82,4 \pm 9,8 ms, im PW-TDI LV 83,6 \pm 10,4 ms und RV 88,8 \pm 9,7 ms. Im C-TDI betragen die Mittelwerte LV 76,8 \pm 18,9 ms und RV 77,5 \pm 17,7 ms. Innerhalb des C-TDI stimmten damit links- und rechtsventrikuläre Mittelwerte annähernd überein, jedoch mit einer großen Standardabweichung. Die Werte des PW-TDI RV fielen deutlich höher aus als die des C-TDI.

	Mittelwert	Standardabweichung	n
PW-Doppler LV	82,4	9,8	59
PW-TDI LV	83,6	10,4	59
PW-TDI RV	88,8	9,7	59
C-TDI LV	76,8	18,9	59
C-TDI RV	77,5	17,7	59

Tabelle 10: Messwerte der ÜLZ Aa-IV in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Es folgt das Boxplot-Diagramm zur Verteilung der Werte. Es sind Mediane, Minima, Maxima sowie das 25. und 75. Perzentil der ÜLZ Aa-IV dargestellt.

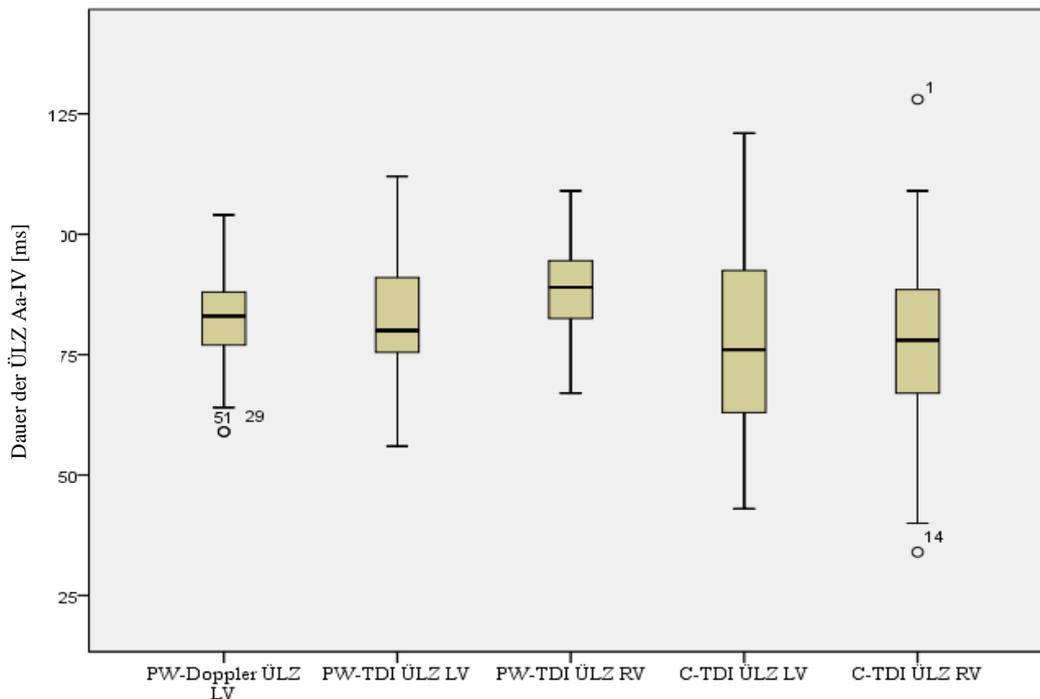


Abbildung 11: Boxplot zur Darstellung der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Für den ICC für einzelne Maße ergab sich ein Wert von $ICC=0,187$ _[0,089;0,313]. Dieser und die einzelnen Korrelationen finden sich in *Tabelle 11* und *Tabelle 12* wieder.

	Korrelation	95%-Konfidenzintervall	
		innerhalb der Klasse	Untergrenze
Einzelne Maße	,187	,089	,313

Tabelle 11: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell des ICC der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

	PW-Doppler LV	PW-TDI LV	PW-TDI RV	C-TDI LV	C-TDI RV
PW-Doppler LV					
PW-TDI LV	,493				
PW-TDI RV	,485	,411			
C-TDI LV	,192	,051	,169		
C-TDI RV	,143	,249	,200	,252	

Tabelle 12: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

5.3.5 AV-Überleitungszeit Aa-Sa

Die jeweiligen Mittelwerte und die Standardabweichung der atrioventrikulären Überleitungszeit Aa-Sa im linken und rechten Ventrikel mit den drei Methoden PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ($n=59$) werden in *Tabelle 13* gezeigt. Die Mittelwerte betragen im PW-Doppler LV 135,3 \pm 19 ms, im PW-TDI LV 129,8 \pm 16,6 ms und RV 134,5 \pm 18,2 ms. Im C-TDI betragen die Mittelwerte LV 126,8 \pm 25,4 ms und RV 129,4 \pm 22,2 ms. Innerhalb des C-TDI stimmten damit links- und rechtsventrikuläre Mittelwerte annähernd überein, jedoch mit einer großen Standardabweichung. Die Werte des PW-Doppler und des PW-TDI RV fielen höher aus als die des C-TDI.

	Mittelwert	Standardabweichung	n
PW-Doppler LV	135,3	19,0	59
PW-TDI LV	129,8	16,6	59
PW-TDI RV	134,5	18,2	59
C-TDI LV	126,8	25,4	59
C-TDI RV	129,4	22,2	59

Tabelle 13: Messwerte der ÜLZ Aa-Sa in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Nachfolgend ist das Boxplot-Diagramm zur Verteilung der Werte dargestellt. Es sind Mediane, Minima, Maxima und das 25. und 75. Perzentil der ÜLZ Aa-Sa zu sehen.

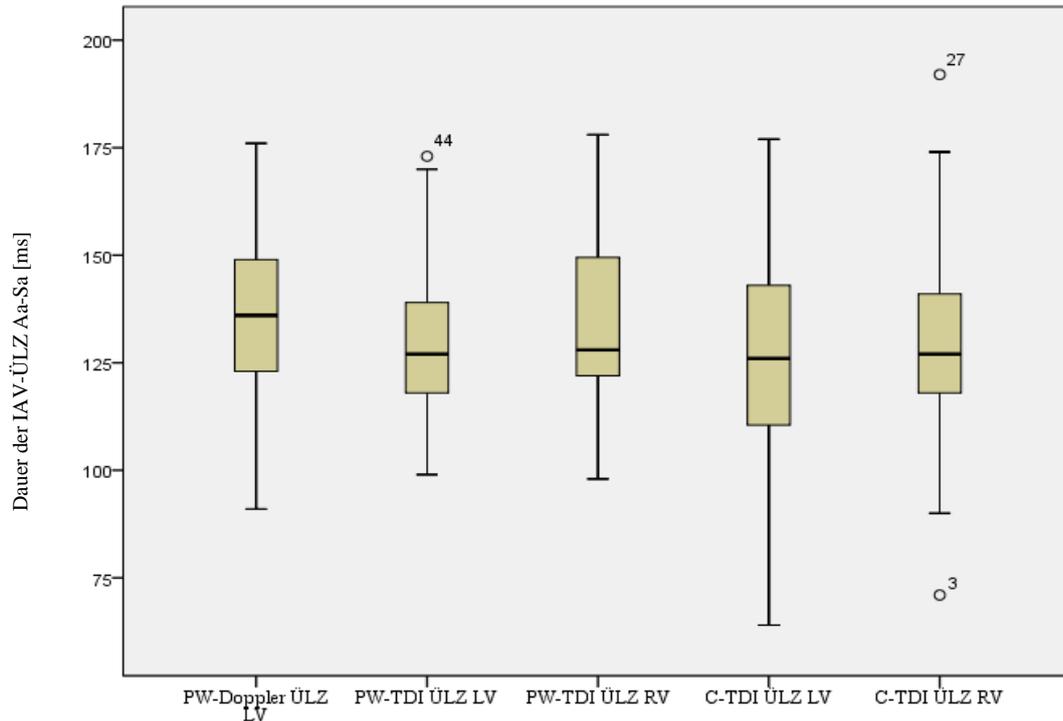


Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung der ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

Für den ICC der einzelnen Maße ergab sich ein Wert von 0,266. Die nachfolgenden Tabellen zeigen den ICC, sein 95%-Konfidenzintervall sowie die einzelnen Korrelationen.

	Korrelation 95%-Konfidenzintervall innerhalb der		
	Klasse	Untergrenze	Obergrenze
Einzelne Maße	,266	,156	,400

Tabelle 14: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ÜLZ Aa-Sa links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

	PW-Doppler LV	PW-TDI LV	PW-TDI RV	C-TDI LV	C-TDI RV
PW-Doppler LV					
PW-TDI LV	,337				
PW-TDI RV	,363	,446			
C-TDI LV	,342	,278	,194		
C-TDI RV	,064	,255	,288	,296	

Tabelle 15: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ÜLZ Aa-Sa links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI

5.4 Verhalten der AV-Überleitungszeit mit zunehmendem Gestationsalter

5.4.1 Intervall Aa-IV

Um zu klären, ob sich die AV-Überleitungszeit Aa-IV mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter verändert, wurde eine einfache Regressionsanalyse (lineare Regression) anhand der unabhängigen Variable (UV) Schwangerschaftswoche und der abhängigen Variable (AV) AV-ÜLZ Aa-IV bei $n=59$ gesunden Probandinnen der Kontrollgruppe durchgeführt.

Nachfolgende Tabelle fasst die errechneten Werte zusammen. Es wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt. Dieses fällt insgesamt sehr niedrig aus. Im PW-Doppler lassen sich 2,4 % der Streuung der abhängigen Variable durch das Regressionsmodell erklären; im PW-TDI sind es linksventrikulär 0,8 % und rechtsventrikulär 4,9 %. Für den Farbgewebedoppler ergab sich linksventrikulär $R^2=6,7$ % und rechtsventrikulär $R^2= 8$ %. Die Punkte streuen somit relativ weit.

Zeigt sich ein Wert von $p>0,05$, weist dies darauf hin, dass die UV keinen Einfluss auf die AV besitzt und mögliche Zusammenhänge als noch im Zufallsbereich liegend interpretiert werden können. In den Messungen des PW-Doppler LV ($p=0,241$), PW-TDI LV ($p=0,509$) und PW-TDI RV ($p=0,09$) ist $p>0,05$, woraus sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen ableiten lässt. Im C-TDI LV und RV traten allerdings Werte von $p=0,048$ und $p=0,029$ auf, welche einen signifikanten Einfluss der SSW auf die AV-ÜLZ zeigen ($p\leq 0,05$). Hierbei ist es nun sinnvoll auch den Regressionskoeffizienten zu betrachten. So beträgt der Regressionskoeffizient im C-TDI LV $b=0,81$ und im C-TDI RV $b=0,831$. Der Standardisierte Beta Regressionskoeffizient beträgt im C-TDI LV $\beta=0,259$ und im C-TDI RV $\beta=0,284$. Zusammenfassend fanden sich folglich weder im PW-Doppler noch im PW-TDI signifikante Veränderungen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter. Im C-TDI hingegen ließen sich Signifikanzen mit stark positiven Regressionskoeffizienten nachweisen.

	R ²	Regressions- koeffizient b	Standardfehler	Standardisierter Beta	Sig.
PW-Doppler LV	,024	,250	,211	,155	,241
PW-TDI LV	,008	,150	,226	,088	,509
PW-TDI RV	,049	,356	,207	,222	,090
C-TDI LV	,067	,810	,400	,259	,048*
C-TDI RV	,080	,831	,372	,284	,029*

Tabelle 16: Einfache Regressionsanalysen mit der UV: SSW und der AV: ÜLZ Aa-IV

Die folgenden Streudiagramme stellen den Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftswoche und der AV-ÜLZ Aa-IV von PW-Doppler LV, PW-TDI LV und RV sowie C-TDI LV und RV dar.

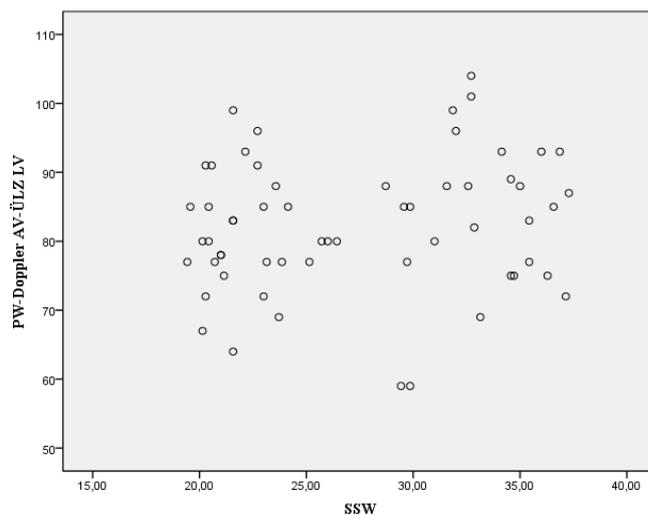


Abbildung 13: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-Doppler LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

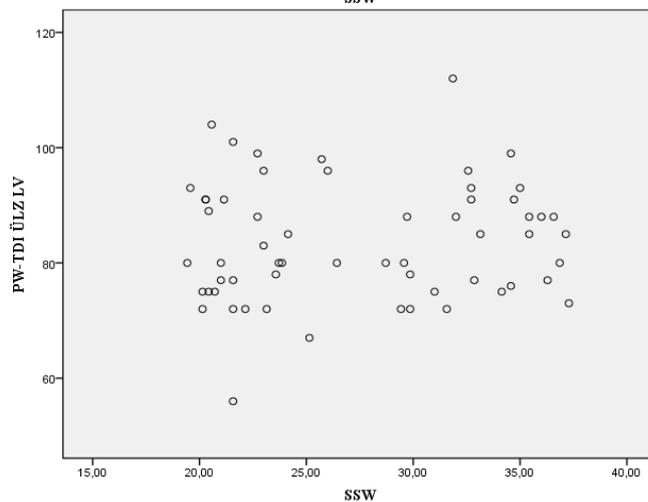


Abbildung 14: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

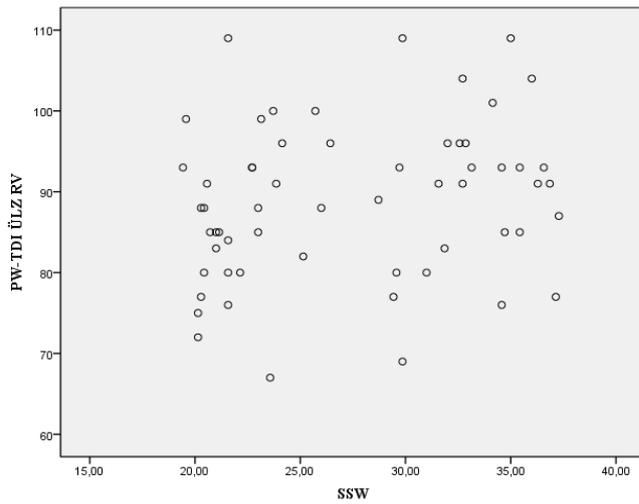


Abbildung 15: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

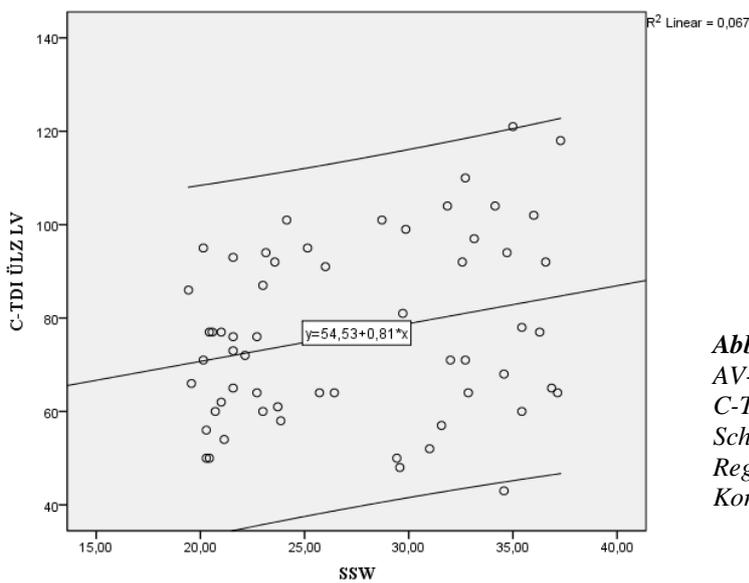


Abbildung 16: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit C-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall

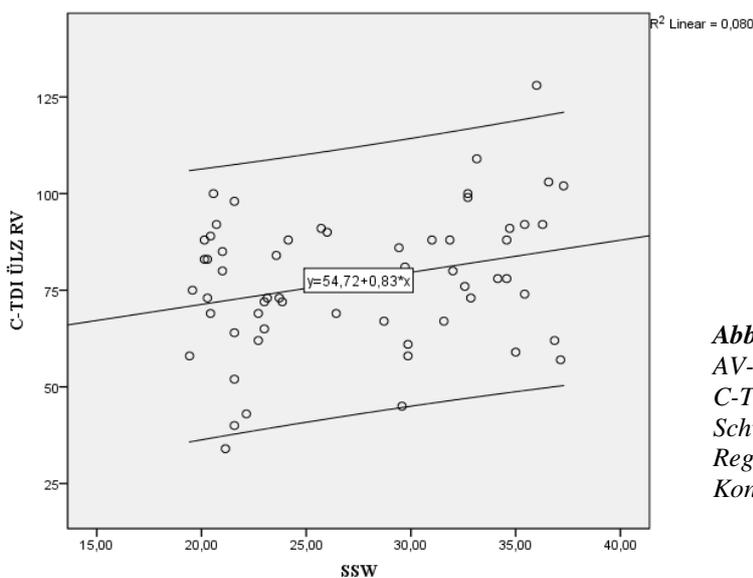


Abbildung 17: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit C-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall

5.4.2 Intervall Aa-Sa

Um den Einfluss der Schwangerschaftsdauer auf die AV-Überleitungszeit Aa-Sa zu prüfen, wurde analog zu Kapitel 5.4.1 eine einfache Regressionsanalyse (lineare Regression) anhand der Schwangerschaftswoche (UV) und der AV-ÜLZ Aa-Sa (AV) bei $n=59$ gesunden Probandinnen der Kontrollgruppe durchgeführt.

Nachfolgende Tabelle fasst die errechneten Werte zusammen. Es wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet. Dieses fällt ebenfalls insgesamt sehr niedrig aus. Im PW-Doppler lassen sich 3,3 % der Streuung der abhängigen Variable durch das Regressionsmodell erklären; im PW-TDI sind es linksventrikulär 0,1 % und rechtsventrikulär 1,2 %. Für den Farbgewebedoppler ergab sich linksventrikulär $R^2=9,4$ % und rechtsventrikulär $R^2=4$ %. Die Punkte streuen wie bei der ÜLZ Aa-IV relativ weit.

In den Messungen des PW-Dopplers LV ($p=0,166$), PW-TDI LV ($p=0,826$), PW-TDI RV ($p=0,409$) und C-TDI RV ($p=0,128$) fiel $p>0,05$ aus, sodass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen nachweisen lässt. Im C-TDI LV trat allerdings ein Wert von $p=0,018$ auf, was einen signifikanten Einfluss der SSW auf die AV-ÜLZ zeigt. So beträgt der Regressionskoeffizient im C-TDI LV $b=1,292$ und der Standardisierte Beta Regressionskoeffizient $\beta=0,307$. Es fanden sich folglich weder im PW-Doppler oder PW-TDI, noch im C-TDI RV signifikante Veränderungen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter. Zusammenfassend ließ sich lediglich im C-TDI LV eine Signifikanz mit stark positivem Regressionskoeffizienten nachweisen.

	R²	Regressions- koeffizient b	Standard- fehler	Standardisierter Beta Regressionskoeffizient	Sig.
PW-Doppler LV	,033	,573	,409	,183	,166
PW-TDI LV	,001	,080	,364	,029	,826
PW-TDI RV	,012	,331	,397	,110	,409
C-TDI LV	,094	1,292	,530	,307	,018*
C-TDI RV	,040	,734	,476	,200	,128

Tabelle 17: Einfache Regressionsanalysen mit der UV: SSW und der AV: ÜLZ Aa-Sa

Die folgenden Streudiagramme stellen den Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftswoche und der jeweiligen AV-ÜLZ von PW-Doppler LV, PW-TDI LV und RV sowie C-TDI LV und RV dar.

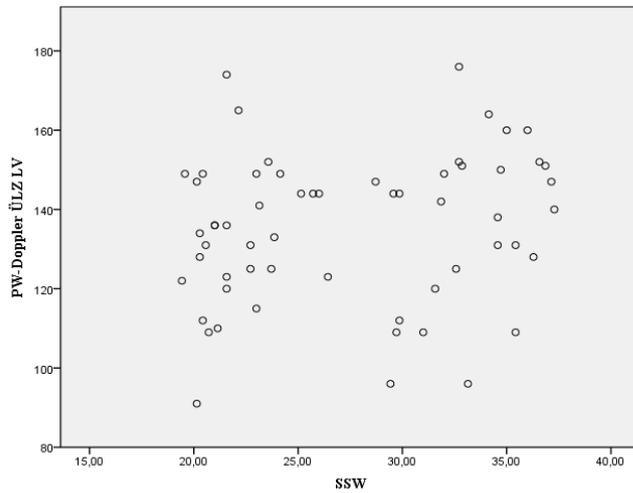


Abbildung 18: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-Doppler LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

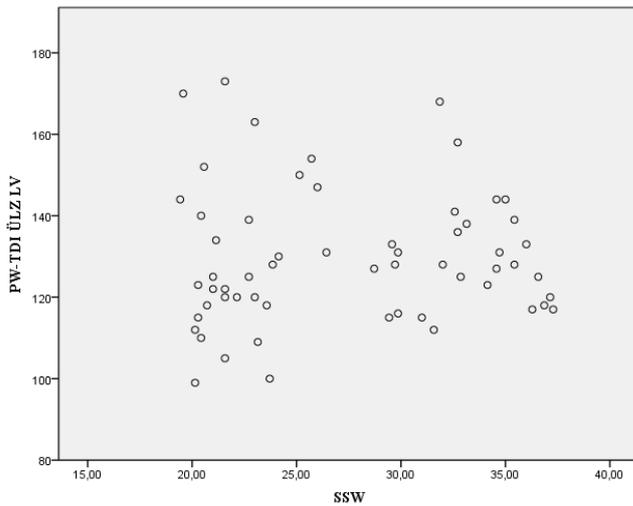


Abbildung 19: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

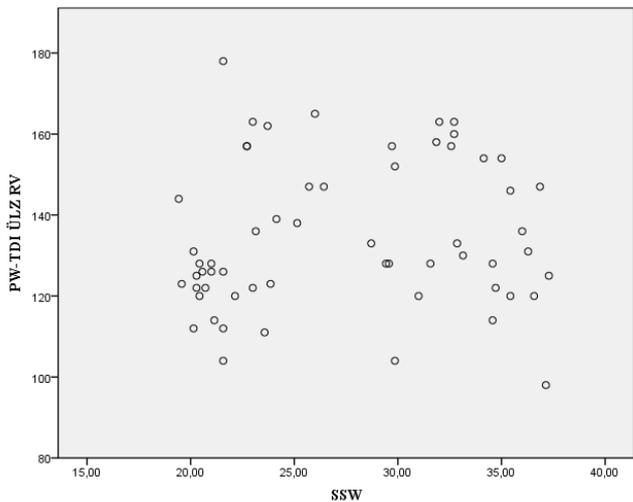


Abbildung 20: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

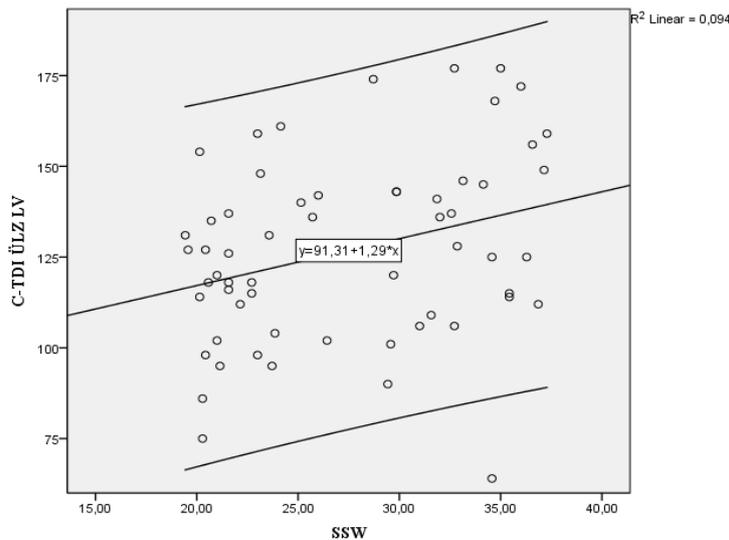


Abbildung 21: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit C-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall

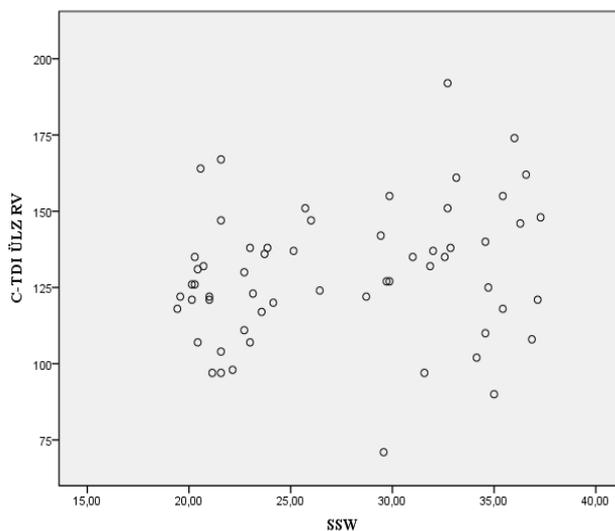


Abbildung 22: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit C-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

5.4.3 Fetale Herzfrequenz im Laufe der Schwangerschaft

Die Darstellung des Zusammenhangs zwischen Schwangerschaftsalter und der fetalen Herzfrequenz wird ergänzend aufgeführt, soll jedoch nicht Ziel dieser Studie sein. Der Mittelwert der fetalen Herzfrequenz beträgt 143,7 bpm und der Median 143 bpm (Bandbreite: 115-160 bpm). Es wurde eine einfache lineare Regression anhand der unabhängigen Variable Schwangerschaftswoche (SSW) und der abhängigen Variable Fetale Herzfrequenz (FHF) bei $n=59$ Probandinnen der Kontrollgruppe durchgeführt.

Folgende Tabelle fasst die errechneten Werte zusammen. In der Messung ergibt sich für ein hoher signifikanter Zusammenhang ($p=0,005$) zwischen den Variablen mitsamt eines negativen Regressionskoeffizienten von $b=-0,622$ und eines

Standardisierten Beta Regressionskoeffizienten von $\beta = -0,362$. *Abbildung 23* veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Schwangerschaftswoche und fetaler Herzfrequenz mithilfe eines Streudiagramms und einer Regressionsgeraden.

	R²	Regressions- koeffizient b	Standardfehler	Standardisierter Beta Regressionskoeffizient	Sig.
SSW	,131	-,622	,268	-,362	,005**

Tabelle 18: Einfache Regressionsanalyse mit der UV: SSW und der AV: FHF

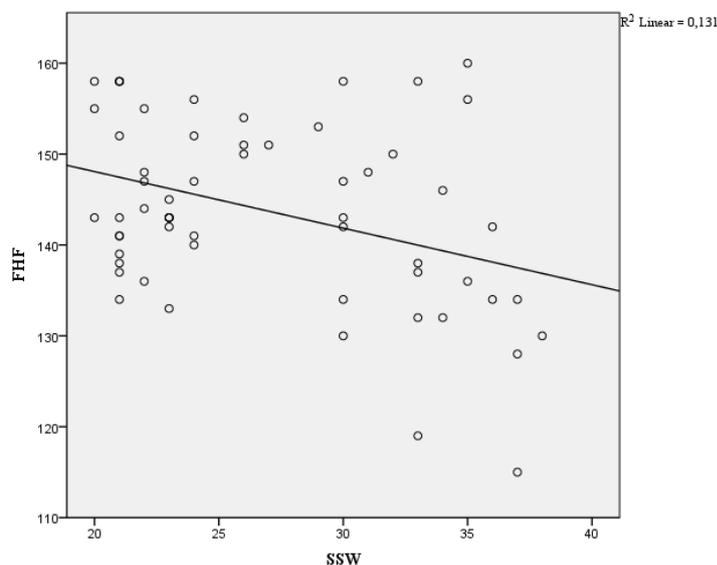


Abbildung 23: Streudiagramm der fetalen Herzfrequenz in Schlägen pro Minute in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade

5.5 Veränderung der AV-Überleitungszeit in der Testgruppe

Um zu zeigen, ob es in der Testgruppe signifikant verlängerte AV-Überleitungszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt, wurden Mittelwertvergleiche - berechnet für einen mittleren Wert der SSW- durchgeführt: die geschätzten Randmittel. Dies erfolgte im Rahmen der Analyse mit festen Effekten der linearen gemischten Modelle. Die Interaktionen zwischen SSW und dem Vorhandensein einer Pathologie erwiesen sich hier durchweg als nicht signifikant, sodass die Interpretation der Unterschiede für einen mittleren SSW-Wert angemessen ist. Alle Mittelwerte werden als geschätzte Randmittel,

kontrolliert für die SSW, berichtet. Aus diesem Grund werden keine Standardabweichungen, sondern Standardfehler als Streuungsmaße angegeben.

5.5.1 Gepulster Doppler linksventrikulär

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte, Standardfehler, Freiheitsgrade sowie den F-Wert und p-Wert der PW-Doppler Messungen linksventrikulär. Das Normalkollektiv ($n=59$) hat mit 82,5 ms ($SE=1,3$) für Aa-IV und 135,6 ms ($SE=2,5$) für Aa-Sa leicht niedrigere Mittelwerte als die Testgruppe ($M_{Aa-IV}=91,7$ ms; $SE_{Aa-IV}=6,7$; $M_{Aa-Sa}=173,6$ ms; $SE_{Aa-Sa}=41,7$) ($n=13$). Dieser Unterschied erweist sich im F-Test jedoch als nicht signifikant ($F_{Aa-IV[1; 11,8]}=1,8$; $p_{Aa-IV}=0,209$ und $F_{Aa-Sa[1; 11,1]}=0,8$; $p_{Aa-Sa}=0,382$).

Dieser Test wurde unter Ausschluss von Ausreißern - eine Messung in der Testgruppe hatte einen auffällig hohen Wert von 151 ms in Aa-IV und zwei hohe Werte von 550 ms und 421 ms in Aa-Sa gezeigt - wiederholt ($n=70$). Das Ergebnis bestätigt den Befund für alle Beobachtungen: Die Werte der Kontrollgruppe liegen mit $M_{Aa-IV}=82,5$ ms ($SE=1,3$) und $M_{Aa-Sa}=135,5$ ms ($SE=2,5$) unter den Werten der Testgruppe ($M_{Aa-IV}=88,7$ ms; $SE_{Aa-IV}=4,6$; $M_{Aa-Sa}=142,5$ ms; $SE_{Aa-Sa}=6,9$). Der Unterschied wird ebenfalls als nicht signifikant ausgewiesen ($F_{Aa-IV[1; 11,5]}=1,7$; $p_{Aa-IV}=0,218$ und $F_{Aa-Sa[1; 11,4]}=0,9$; $p_{Aa-Sa}=0,354$).

ÜLZ	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Aa-IV	Kontrollgruppe	82,5	1,3
	Testgruppe	91,7	6,7
	Kontrollgruppe o. A.	82,5	1,3
	Testgruppe o. A.	88,7	4,6
Aa-Sa	Kontrollgruppe	135,6	2,5
	Testgruppe	173,6	41,7
	Kontrollgruppe o. A.	135,5	2,5
	Testgruppe o. A.	142,5	6,9

ÜLZ	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Aa-IV	1	11,8	1,8	,209
Aa-Sa	1	11,1	0,8	,382
Aa-IV o. A.	1	11,5	1,7	,218
Aa-Sa o. A.	1	11,4	0,9	,354

Tabelle 19: Geschätzte Randmittel. Messungen mit und ohne Ausreißer. AV: PW-Doppler LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1; SSW_{Aa-IV o. A.} = 28,0; SSW_{Aa-Sa o. A.} = 27,9. o. A.= ohne Ausreißer

5.5.2 Gepulster Gewebedoppler linksventrikulär

In den Messungen des PW-TDI linksventrikulär (*Tabelle 20*) hat die Kontrollgruppe mit 83,7 ms ($SE=1,4$) für Aa-IV und 129,8 ms ($SE=2,2$) für Aa-Sa leicht niedrigere Mittelwerte als die Testgruppe ($M_{Aa-IV}=88,4$ ms; $SE_{Aa-IV}=5,4$; $M_{Aa-Sa}=144,4$ ms; $SE_{Aa-Sa}=7,5$). Dieser Unterschied wird im F-Test als nicht signifikant ausgewiesen ($F_{Aa-IV[1; 12,5]}=0,7$; $p_{Aa-IV}=0,408$ und $F_{Aa-Sa[1; 13]}=3,5$; $p_{Aa-Sa}=0,084$).

ÜLZ	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Aa-IV	Kontrollgruppe	83,7	1,4
	Testgruppe	88,4	5,4
Aa-Sa	Kontrollgruppe	129,8	2,2
	Testgruppe	144,4	7,5

ÜLZ	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Aa-IV	1	12,5	0,7	,408
Aa-Sa	1	13	3,5	,084

Tabelle 20: Geschätzte Randmittel. AV: PW-TDI LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1

5.5.3 Gepulster Gewebedoppler rechtsventrikulär

Die Kontrollgruppe liefert mit 89,0 ms ($SE=1,2$) für Aa-IV und 134,7 ms ($SE=2,4$) für Aa-Sa als Mittelwert erneut niedrigere Werte als die Testgruppe ($M_{Aa-IV}=99,8$ ms; $SE_{Aa-IV}=5,9$; $M_{Aa-Sa}=150,4$ ms; $SE_{Aa-Sa}=10,0$). Dieser Unterschied weist im F-Test keine Signifikanz auf ($F_{Aa-IV[1; 12]}=3,2$; $p_{Aa-IV}=0,098$ und $F_{Aa-Sa[1; 12,3]}=2,3$; $p_{Aa-Sa}=0,154$).

Dieser Test wurde unter Ausschluss eines Ausreißers - eine Messung in der zu testenden Gruppe hatte einen auffällig hohen Wert mit 160 ms in Aa-IV gezeigt - wiederholt ($n=71$). Das Ergebnis bestätigt den Befund für alle Beobachtungen: Die Werte des Normalkollektivs liegen mit $M_{Aa-IV}=89,0$ ms ($SE=1,2$) unter den Werten der Testgruppe ($M_{Aa-IV}=96,9$ ms; $SE_{Aa-IV}=2,8$). Der Unterschied wird im F-Test als signifikant ausgewiesen ($F_{Aa-IV[1; 14,1]}=6,5$; $p_{Aa-IV}=0,023$). Nachfolgende *Tabelle 21* zeigt die ermittelten Werte.

ÜLZ	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Aa-IV	Kontrollgruppe	89,0	1,2
	Testgruppe	99,8	5,9
	Kontrollgruppe o. A.	89,0	1,2
	Testgruppe o. A.	96,9	2,8
Aa-Sa	Kontrollgruppe	134,7	2,4
	Testgruppe	150,4	10,0

ÜLZ	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Aa-IV	1	12	3,2	,098
Aa-Sa	1	12,3	2,3	,154
Aa-IV o. A.	1	14,1	6,5	,023*

Tabelle 21: Geschätzte Randmittel. Messungen mit und ohne Ausreißer. AV: PW-TDI RV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1; SSW_{Aa-IV o. A.} = 28,0; o. A.= ohne Ausreißer

5.5.4 Farbgewebedoppler linksventrikulär

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des Vergleichs im C-TDI LV. Die Kontrollgruppe hat mit 77,3 ms ($SE=2,4$) für Aa-IV und 127,6 ms ($SE=3,2$) für Aa-Sa leicht niedrigere Werte als die Testgruppe ($M_{Aa-IV}=95,1$ ms; $SE_{Aa-IV}=8,7$; $M_{Aa-Sa}=149,8$ ms; $SE_{Aa-Sa}=11,6$) ($n=13$). Im F-Test stellt sich der Unterschied als nicht signifikant heraus ($F_{Aa-IV[1; 12,7]}=3,9$; $p_{Aa-IV}=0,071$ und $F_{Aa-Sa[1; 12,7]}=3,4$; $p_{Aa-Sa}=0,090$).

ÜLZ	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Aa-IV	Kontrollgruppe	77,3	2,4
	Testgruppe	95,1	8,7
Aa-Sa	Kontrollgruppe	127,6	3,2
	Testgruppe	149,8	11,6

ÜLZ	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Aa-IV	1	12,7	3,9	,071
Aa-Sa	1	12,7	3,4	,090

Tabelle 22: Geschätzte Randmittel. AV: C-TDI LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1

5.5.5 Farbgewebedoppler rechtsventrikulär

Die rechtventrikulären Messungen mittels C-TDI wurden ebenfalls nur einmal durchgeführt, da sich keine Ausreißer zeigten. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 23* aufgeführt. Die Kontrollgruppe hat mit 87,1 ms ($SE=2,2$) für Aa-IV und 129,9 ms ($SE=2,9$) für Aa-Sa nur leicht niedrigere Werte als die Testgruppe ($M_{Aa-IV}=89,6$ ms; $SE_{Aa-IV}=8,1$; $M_{Aa-Sa}=135,1$ ms; $SE_{Aa-Sa}=13,0$). Im F-Test zeigt sich erneut keine Signifikanz ($F_{Aa-IV[1; 12,7]}=1,9$; $p_{Aa-IV}=0,193$ und $F_{Aa-Sa[1; 12,1]}=0,2$; $p_{Aa-Sa}=0,706$).

ÜLZ	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler
Aa-IV	Kontrollgruppe	87,1	2,2
	Testgruppe	89,6	8,1
Aa-Sa	Kontrollgruppe	129,9	2,9
	Testgruppe	135,1	13,0

ÜLZ	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Aa-IV	1	12,7	1,9	,193
Aa-Sa	1	12,1	0,2	,706

Tabelle 23: Geschätzte Randmittel. AV: C-TDI RV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1

6 Diskussion

6.1 Beurteilung der Ergebnisse

6.1.1 Übereinstimmung der Methoden

Die vorliegende Studie überprüft die Übereinstimmung der drei Ultraschallmethoden PW-Doppler rechtsventrikulär sowie PW-TDI und C-TDI biventrikulär bezüglich der gemessenen Zeitparameter des Herzzyklus. Zunächst wurde die ICT betrachtet. Die Mittelwerte des PW-TDI LV und RV wichen nicht wesentlich voneinander ab, genauso wie die Mittelwerte des C-TDI RV und LV. Die Mittelwerte des PW-Dopplers lagen sehr nahe an denen des C-TDI. Der PW-TDI setzte sich etwas nach unten ab, lag jedoch immer noch innerhalb der Standardabweichung der zu vergleichenden Methoden. Trotz der deskriptiv nahe aneinander liegenden Mittelwerte findet sich statistisch lediglich ein geringer Intra-Klassen-Koeffizient der fünf Methoden untereinander, was eine schwache Übereinstimmung widerspiegelt. Der Mittelwert der ET wird im PW-TDI um fast zwei Zehntel höher ausgewiesen als in den anderen Methoden. Die IRT wird im PW-Doppler am längsten gemessen. Es finden sich ähnlich geringe Standardabweichungen bei der Messung der IRT. Die Mittelwerte der Messungen der AV-ÜLZ Aa-IV liegen in ähnlicher Größenordnung, im C-TDI fallen sie mit einer hohen Standardabweichung am niedrigsten aus. Auch die Mittelwerte der AV-ÜLZ Aa-Sa weichen absolut nur wenige Millisekunden voneinander ab, wobei sich dennoch erneut hohe Standardabweichungen, insbesondere bei den Messungen mittels Farbgewebedoppler, finden. Über alle Methoden hinweg unterscheiden sich die Mittelwerte lediglich um einige Millisekunden, ohne dass sich ein nennenswerter Zusammenhang aufweisen lässt. Großen Standardabweichungen und Varianzen ist es zu schulden, dass sich statistisch nur eine schwache Übereinstimmung der drei Ultraschallmethoden aufweisen lässt. So erzielten die drei Methoden unterschiedliche Messergebnisse der fetalen kardialen Zyklusparameter bei ein und derselben Probandin. Folglich müssen weitere Tests auf Unterschiedlichkeit der Methoden bezüglich ihrer Messbarkeit von ICT, ET, IRT und AV-ÜLZ durchgeführt werden. Zu testen wäre, ob die neueren Methoden des Tissue Doppler Imaging präzisere Ergebnisse im Gegensatz zur etablierten, konventionellen Methode des gepulsten Dopplers liefern. Dafür ist zu eruieren, welcher Wert als Goldstandard anzunehmen ist.

Andernfalls lassen sich nur Aussagen zur Vergleichbarkeit der Methoden untereinander treffen, jedoch nicht darüber, welche der Methoden die exakteren Werten ermittelt, bzw. ob überhaupt eine der Messmethoden adäquate Werte liefert (Grouven et al. 5 S). Ein zeitgleich abgeleitetes fetales EKG könnte diese „wahren Werte“ am ehesten liefern (Reinhard et al. 2008) (siehe Kapitel 6.2.1).

Es lässt sich darüber diskutieren, ob die Bandbreite von wenigen Millisekunden eine klinische Relevanz besitzt, da in allen 59 Fällen in den jeweiligen Methoden größenordnungsmäßig ähnlich kleine Werte gemessen wurden. Nimmt man an, dass rein die klinisch bedeutsame Größenordnung des Messwertes mit bestimmten Cut-Off-Werten die entscheidende Aussage zur Einstufung in physiologisch oder pathologisch liefern, weichen die verschiedenen Ultraschallmethoden nicht wesentlich voneinander ab.

Die große Streuung der Daten ist mit am ehesten auf die kleine Fallzahl zurückzuführen. Auch systemisch-technische Unterschiede zwischen den Ultraschall-Methoden (z. B. Frame Rate, räumliche und zeitliche Auflösung) könnten Ursache für die Bandbreite der Ergebnisse sein (Meriki and Welsh 2012). Besonders die leicht unterschiedliche Positionierung des Caliper (Messzirkel) sowie subjektive Messungen durch die indirekte Bestimmung aus den Velocity-Kurven können für die breite Streuung der Werte des C-TDI verantwortlich sein. Dass PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI auf u.a. einer unterschiedlichen Nachbearbeitungssoftware und verschiedenen Auflösungstechniken basieren, stellt einen Grund dar, weshalb sie untereinander nicht problemlos gleichwertig angewendet werden können. Vielmehr ist es wichtig, Referenzwerte für die einzelnen Methoden zu generieren. *Tabelle 24* stellt ermittelte Referenzwerte anderer Autoren im Vergleich zur vorliegenden Studie bezüglich der AV-Überleitungszeit zusammen.

Autor (Jahr)	Methode	Intervall	AV-ÜLZ (M in ms)
Glickstein (2000)	PW-Doppler	Aa-Sa	120-130
Andelfinger (2001)	PW-Doppler	Aa-Sa	112-127 SVC/AA 114-121 MV/LV _(Median)
Kähler (2002)	fMCG	PR-Intervall	55-60
Chia (2005)	fEKG	PR-Intervall	102-110
Nii (2006)	PW-Doppler	Aa-Sa	114-124 LV in/out 106-119 V/AO
	PW-TDI	Aa-IV	84-100
		Aa-Sa	121-142
Pasquini (2006)	PW-Doppler	Aa-Sa	116 MV/AO _(Median)
	fEKG	PR-Intervall	102 _(Median)
Reuter (2018)	PW-Doppler	Aa-IV	82 _(LV)
		Aa-Sa	135 _(LV)
	PW-TDI	Aa-IV	84 _(LV) ; 89 _(RV)
		Aa-Sa	130 _(LV) ; 135 _(RV)
	C-TDI	Aa-IV	77 _(LV) ; 78 _(RV)
		Aa-Sa	127 _(LV) ; 129 _(RV)

Tabelle 24: AV-ÜLZ verschiedener Studien im Vergleich. Angegeben sind die Mittelwerte bzw. Mediane in Millisekunden.

6.1.2 Veränderung der AV-ÜLZ im Verlauf und in der Testgruppe

Die erhobenen Parameter sollten bei der Interpretation, wie beispielsweise der Auswertung fetaler Herzrhythmusstörungen, mit dem Schwangerschaftsalter korreliert werden (Schmitz et al. 2006). Schmitz et al. fanden heraus, dass sich signifikante Veränderungen im Schwangerschaftsverlauf für die Dauer der Diastole und Systole im linken Ventrikel ergeben. Die Dauer der IRT verlängere sich signifikant in beiden Ventrikeln, wohingegen die ICT konstant bleibe. Interessanterweise findet sich in der vorliegenden Studie die einzig signifikant ausfallende stark positive Korrelation der AV-ÜLZ Aa-IV zum Schwangerschaftsalter im C-TDI. Das Intervall AV-ÜLZ Aa-Sa wurde ebenfalls im C-TDI, jedoch lediglich linksventrikulär, als signifikant ausgewiesen. Die hier im Farbgewebedoppler mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter steigenden

Messwerte entsprechen den Ergebnissen von Nii et al. (Nii et al. 2006a), Willruth et al. (Willruth et al. 2016 Mar 25) (ICT und ET) und Andelfinger et al. (Andelfinger et al. 2001). Letzterer maß die AV-ÜLZ mit konventionellem PW-Doppler. Sie fanden einen positiven Zusammenhang zwischen AV-ÜLZ und dem Schwangerschaftsalter. Auch Chia et al. konnten eine generelle Zunahme der Zeitintervalle bei fortschreitendem Schwangerschaftsalter belegen (Chia et al. 2005).

In der vorliegenden Studie konnten jedoch im PW-Doppler sowie im PW-TDI LV und RV keine signifikanten Korrelationen zwischen der Überleitungszeit und dem Schwangerschaftsalter nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der aufgeführten Literatur. Im Jahr 2000 veröffentlichten Glickstein et al. allerdings eine Studie zur Messung des PQ-Intervalls mittels PW-Doppler, in der sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen SSW-Gruppen für PQ-Zeiten und Herzfrequenz herausstellten (Glickstein et al. 2000). Mittels fetalem Magnetkardiogramm bestimmten Horigome et al. die kardialen Zyklusintervalle, wobei die PQ-Zeit als AV-ÜLZ nur eine geringe Korrelation zur SSW darbot und sich weitestgehend konstant verhielt (Horigome et al. 2000). Auch Kähler et al. konnten mit dem Magnetkardiogramm keine Korrelation zwischen PQ-Intervall und Schwangerschaftsalter nachweisen (Kähler et al. 2002). In der Literatur präsentiert sich dementsprechend ein eher heterogenes Bild zur Klärung der Frage nach einer Veränderung der AV-Überleitungszeit im Laufe der Schwangerschaft.

Es bleibt zu diskutieren, ob der Farbgewebedoppler zur Messung der AV-ÜLZ den konventionellen Doppler-Methoden überlegen ist und dabei am besten mit der elektrischen Überleitungszeit, der klassischen PQ-Zeit, als Referenz korreliert. Nach Rein et al. und Pasquini et al. kann ein AV-Block ersten oder zweiten Grades alleine mit der M-Mode-Echokardiographie nicht sicher diagnostiziert werden (Rein et al. 2009; Pasquini et al. 2007). Im Rahmen weiterer Studien untersuchten Nii et al. die AV-Zeiten am fetalen Tiermodell und konnten abermals die Überlegenheit der TDI-Verfahren gegenüber dem konventionellen PW-Doppler darstellen (Nii et al. 2006c).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine hochsignifikante Abnahme der Herzfrequenz mit zunehmendem Schwangerschaftsalter. Auch die Messungen der AV-ÜLZ von Chia et al. (Chia et al. 2005) zeigten eine negative Korrelation der Zeitintervalle zur Herzfrequenz. Eine Erklärung für die sich im Laufe der Schwangerschaft verlängernde AV-ÜLZ stellt die Abnahme der Herzfrequenz mit dem Schwangerschaftsalter dar. Durch die Abnahme der Herzfrequenz kommt es zur

Verlängerung des PQ-Intervalls (Klinge 2015) (nach E. Lipeschkin „Elektrophysiologie des Herzens“, 1952). Des Weiteren könnte die AV-ÜLZ bei weniger deutlich sichtbarem Herzzyklus mit Artefakten bei höherer Herzfrequenz fälschlicherweise zu kurz gemessen werden (Chia et al. 2005). Im Umkehrschluss spricht dies für eine technisch präzisere Messbarkeit der AV-Überleitungszeit bei geringerer Herzfrequenz. Dahingehend beschäftigten sich Nii et al. mit der Problematik der Verschmelzung des E- und A-Wellenkomplexes - dessen Inzisur als Anhaltspunkt zur Messung der AV-ÜLZ dient - bei zunehmender Herzfrequenz. Chia et al. erwägen außerdem die Theorie des zunehmenden Wachstums der Vorhöfe und der damit verbundenen länger werdenden Ausbreitungszeit (Chia et al. 2005).

Die AV-Überleitungszeiten der Testgruppe erwiesen sich insgesamt als nicht signifikant länger als die der Kontrollgruppe. Lediglich im PW-TDI rechtventrikulär zeigte sich für das Intervall Aa-IV eine Signifikanz. Im Gesamtbild ist dieses Einzelergebnis jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da es beispielsweise zu Messungenauigkeiten gekommen sein könnte. Die sehr geringe Fallzahl ist am wahrscheinlichsten für das Fehlen eines gesamten signifikanten Unterschieds in dieser Studie verantwortlich und die Aussagekraft dementsprechend eingeschränkt. Die Interpretation der hier gezeigten Ergebnisse zu verlängerten AV-Überleitungszeiten in der Testgruppe lässt keinen eindeutigen Schluss zu. Die Herbeiführung eines kongenitalen AV-Blocks durch maternale anti-Ro/SSA- und anti-La/SSB-Autoantikörper bei Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom oder Lupus erythemathodes sind bereits mehrfach von beispielsweise Bergman et al. (Bergman et al. 2009), Buyon et al. (Buyon et al. 1998) und Tseng et al. (Tseng and Buyon 1997) belegt. In der vorliegenden Studie wurde mit einem mittleren Wert für das Schwangerschaftsalter gerechnet. In weiterführenden Studien sollte eine größere Fallzahl herangezogen und der Bezug zum jeweiligen Gestationsalter hergestellt werden.

6.2 Beurteilung der Methodik

6.2.1 Messbarkeit und Reproduzierbarkeit

Die Datensätze für PW-Doppler, PW-Gewebedoppler und C-TDI waren für alle 68 Probandinnen zu erheben. Ähnliche Detektionsraten werden von Tutschek et al. (Tutschek et al. 2003) und Nii et al. beschrieben. Paladini et al. und Nii et al. zeigten ein hohes Maß an Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit des C-TDI (Paladini et al. 2000; Nii et al. 2006b). Die Ermittlung der PQ-Dauer mittels PW-Doppler erzielt auch bei Fouron et al. (Fouron et al. 2000) reproduzierbare Ergebnisse. Heinig et al. weisen darauf hin, dass die Messbarkeit an verschiedenen Messpunkten unterschiedlich sein kann (Heinig et al. 2006). Datensätze, bei welchen die Messungen nicht mit allen drei Ultraschall-Methoden durchgeführt wurden, wurden für diese Studie nicht berücksichtigt. Dies bedingt jedoch keine Verzerrung der Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungen an den Patientinnen von drei erfahrenen Untersuchern nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Der untersucherbedingte Effekt auf die Messergebnisse sollte damit so gering wie möglich gehalten werden. Trotz der Standardisierungen bleibt die Platzierung der Messpunkte subjektiv, wodurch von einer - wenn auch geringen - Inter-Observer-Variabilität ausgegangen und dies beim Vergleich mit anderen Studien bedacht werden muss. Weil die invasive Messung des fetalen Kreislaufes nicht möglich ist, sind die meisten echokardiographischen Methoden nicht validiert, was zu einer Einschränkung ihrer Interpretation führt (Crispi and Gratacós 2012). Zudem bestehen technische Unterschiede zwischen den Ultraschall-Methoden im Hinblick auf Frame Rate, räumliche und zeitliche Auflösung sowie Filtereinstellungen. Daraus ergeben sich Diskrepanzen in der Literatur bezüglich Methodik, Normwerten und deren Interpretation.

Auch je nach Definition des PQ-Intervalls ergeben sich unterschiedliche Messwerte. In dieser Studie wurde die AV-Überleitungszeit nach der Definition von Nii et al. indirekt einmal als Intervall von der Inzisierung zwischen E- und A-Welle bis zu Beginn der IVC und weiterhin als Intervall von der Inzisierung zwischen E- und A-Welle und Beginn der Ejektionsphase gemessen. Als Referenz für die AV-Überleitungszeit wird in der Erwachsenenkardiologie das EKG herangezogen, bei welchem das Intervall zwischen Beginn der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes definiert ist (Nii et al. 2006a). Bei Untersuchungen von Shanks et al. an Erwachsenen fällt der Beginn der P-Welle im

EKG auf den Peak der A-Welle im PW-Doppler und Farbgewebedoppler. Dies zeigt minimale Unterschiede in der Definition zur Messung der AV-Überleitungszeit anhand von Kurvenverläufen auf (Shanks et al. 2015). Bisher ist die Aufzeichnung eines fetalen EKG nicht möglich, lediglich durch ein unter der Geburt invasives Anlegen einer Kopfschwartenelektrode (Reinhard et al. 2008). Diesbezüglich evaluierten Reinhard et al. ein neues Verfahren zur Erfassung der fetalen Herzrhythmickeit mithilfe eines non-invasiven fetalen EKG. Steinhard et al. zeigten jedoch, dass der fetale Herzzyklus z. B. mittels TDI auch ohne EKG reproduzierbar identifiziert werden kann (Steinhard et al. 2005). Auch Dancea et al. und Nii et al. ermittelten eine Korrelation von ultrasonographisch und elektrokardiographisch abgeleiteten Zeitintervallen am Tiermodell (Dancea et al. 2000; Nii et al. 2006c). Durch die indirekte Bestimmung der AV-Überleitungszeit mittels Velocity-Kurven müssen dennoch Variationen der Messergebnisse im Vergleich zum EKG als Referenz einkalkuliert und unterschiedliche Definitionen der Intervalle beachtet werden, woraus sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ergibt.

Des Weiteren stellt die Orientierung im dreidimensionalen Raum eines der maßgeblichen Probleme des fetalen kardialen Ultraschalls dar. Unterschiedliche Ergebnisse einer Untersuchung durch Veränderungen der Lage und Bewegung des Feten, der Atmung der Mutter oder der Schallebene lassen sich selbst durch Standardisierungen oft nicht verhindern. Jede echokardiographische Untersuchung des fetalen Herzens ist somit unter anderem durch die eben genannten Faktoren eingeschränkt, was bei der Analyse der Ergebnisse einkalkuliert werden muss (Paladini et al. 2000). In dieser Studie wurde versucht, die Untersuchung während fetaler Ruhephasen durchzuführen, um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten. Von einer kompletten Immobilisation des Feten kann allerdings nicht ausgegangen werden, wodurch folglich geringe fetale Bewegungen während der Untersuchung anzunehmen sind. In dieser Studie wurden alle Parameter im apikalen oder basalen Vierkammerblick erhoben.

Zu niedrige Frame Rates können zu schlechter zeitlicher Auflösung führen und resultieren in einer Unterschätzung der zeitabhängigen Variablen. Mit hohen Frame Rates erhöht sich zwar die zeitliche Auflösung, gleichzeitig ist jedoch die korrekte Analyse der schnellen Events des Herzzyklus kritisch zu betrachten (Comas and Crispi 2012). Um die wirklichen Spitzengeschwindigkeiten des Myokards erfassen zu können, werden Frame Rates zwischen 100 und sogar über 200 Hz hinaus benötigt (Steinhard et al. 2007). In der aktuellen Studie wurden die höchsten Frame Rates in den Messungen des

Farbgewebedopplers mit im Mittel 117 fps erreicht. Für eine möglichst präzise Messung und die kurze Dauer der myokardialen Bewegungen ist eine möglichst hohe Frame Rate erforderlich, um eine optimale zeitliche Auflösung und damit eine entsprechende Abbildung des Dopplersignals, zu gewährleisten (Lind et al. 2002). Mit neuesten echokardiographischen Ultraschallmaschinen können im C-TDI Frame Rates bis hin zu 300 fps erreicht werden (Saini et al. 2014).

Der Einfluss der Winkelabhängigkeit auf die Messungen von Geschwindigkeiten mittels TDI wird von einigen Autoren als größter Nachteil an den Dopplerverfahren aufgeführt (Sade et al. 2003; Storaa et al. 2003). Die Bewegung des Myokards erfolgt grundsätzlich dreidimensional. Die hier benutzten Methoden können allerdings einzig die zu den Ultraschallwellen parallele Komponente des Richtungsvektors messen. In diesem Fall wurde somit allein die longitudinale Bewegungskomponente quantifiziert. Dies wird der komplexen Beweglichkeit des Myokards im dreidimensionalen Raum nur bedingt gerecht. Die in dieser Studie erhobenen Parameter können nicht direkt mit Daten, welche in einer anderen Schnittebene gemessen wurden, gleichgesetzt werden, da unterschiedliche Dimensionen myokardialer Bewegung vorliegen. Es müssen folglich die angegebenen Schnittführungen beachtet und Normwerte für jede Bewegungsachse generiert werden. Durch die Beschränkung des Einschallwinkels auf unter 15° konnte in dieser Studie von einer Winkelkorrektur abgesehen werden. Aus der offline-Positionierung der ROI mittels TDI-Software beim C-TDI-Verfahren ergibt sich später die Möglichkeit, eine automatische Winkelkorrektur durchzuführen.

Außerdem bietet die nachträgliche offline Bearbeitung dieses Verfahrens den Vorteil, dass die zu untersuchenden ROI ohne Zeitdruck gewählt werden können und damit eine größere Reproduzierbarkeit der Messergebnisse gegeben ist. Eine Studie von Willruth et al. zur Wahl der ROI-Größe zeigt, dass sie die isovolumetrischen Parameter nicht relevant beeinflusst (Willruth et al. 2016). Trotzdem ist zu vermuten, dass es nicht jedes Mal gelang, die ROI exakt zentral zu platzieren, da dies rein nach optischem, subjektivem Maß erfolgte. Dies könnte ein Grund für die Datenvariabilität in dieser Studie darstellen. Da hierfür bislang kein standardisiertes Verfahren existiert, ist bei jeder Studie präzise anzuführen, wo genau die ROI positioniert und wie groß sie gewählt wurden. Besonders Vergleiche unter Studien mit unterschiedlichen Ultraschallmaschinen und Nachbearbeitungsprogrammen sind kritisch zu betrachten.

6.2.2 Patientenkollektiv

Das Normalkollektiv dieser Studie wurde von 59 gesunden Probandinnen mit komplikationsloser Schwangerschaft, Geburt und postpartalem Verlauf gebildet. Um dies zu gewährleisten, wurden nur Feten, die zeitgerecht entwickelt, sonomorphologisch unauffällig und im Sinusrhythmus waren, als gesund eingestuft. Ob eine erste Schwangerschaft oder bereits eine erneute Schwangerschaft der Probandin vorlag, wurde nicht berücksichtigt. Für das zweite vorgeburtliche Screening empfiehlt die DEGUM den Zeitraum zwischen der 20. und 22. SSW, welches die maßgebliche Untersuchung zur Detektion von Herzfehlern darstellt. Ein großer Teil der an dieser Studie teilnehmenden Frauen ließ sich in diesem Zeitraum untersuchen. Eine zweite Häufung findet sich um die 32. SSW, da rund um diesen Zeitpunkt laut Mutterschaftsrichtlinien das dritte Ultraschall-Screening vorgesehen ist. Bei den Probandinnen handelte es sich unter anderem um Patientinnen, bei welchen im Routine-Ultraschall beim niedergelassenen Gynäkologen zunächst der Verdacht auf eine Pathologie gestellt wurde, die anschließend ausgeschlossen werden konnte. Bei anderen Teilnehmerinnen handelte es sich um Patientinnen mit familiären Risikofaktoren, um Privatversicherte, die Ultraschalluntersuchungen häufiger in Anspruch nahmen oder um stationär aufgenommene Patientinnen, bei welchen routinemäßig eine Ultraschalluntersuchung erfolgte. In welchem Umfang die Probandenstichprobe als repräsentativ anzunehmen ist, bleibt zu diskutieren, da es sich um Patientinnen eines Universitätsklinikums handelt.

Die kleine Gruppenstärke der Testgruppe ist bezüglich der Vergleiche einzelner Parameter kritisch zu betrachten. Zukünftig sind Untersuchungen an größeren Patientenstichproben mit scharfer Trennung von Blockbilder verursachenden Risikofaktoren und anderen Herzrhythmusstörungen vonnöten.

7 Fazit und Ausblick

Letztendlich konnte nur eine sehr geringe Übereinstimmung zwischen den Messungen des PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI bezüglich der Herzzyklus-Zeitintervalle gefunden werden. Es sind Tests auf Unterschiedlichkeit der drei Methoden vonnöten. Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Systemtechnik sowie individueller Messweisen sollten Standards und Normwerte für die einzelnen Methoden generiert werden. In Bezug auf einen Goldstandard, wie beispielsweise das fetale EKG, könnte so ermittelt werden, ob die neueren Methoden des Tissue Doppler Imaging besser als die etablierte Methode des gepulsten Doppler messen, bzw. welche Messwerte am ehesten den wirklichen Herzzyklusparametern entsprechen.

Nii et al. stellten fest, dass das Tissue Doppler Imaging stärker als der PW-Doppler mit dem elektrischen PQ-Intervall korreliert. Der Gewebedoppler sei Mittel der Wahl und erlaube exaktere Messungen der AV-Überleitungszeit als konventionelle Ultraschallmethoden (Nii et al. 2006a; Nii et al. 2006c). In dieser Studie konnte lediglich mit dem Farbgewebedoppler - im Gegensatz zu den anderen Ultraschallmethoden - eine zunehmende AV-Überleitungszeit im Laufe der Schwangerschaft gezeigt werden. Das farbcodierte Tissue Doppler Imaging gilt als eine Bereicherung in der Bereitstellung klinisch relevanter Informationen. Insbesondere in der Herzrhythmus-Diagnostik scheint sich daraus ein wesentlicher Zugewinn zum konventionellen M-Mode-Verfahren zu ergeben (Steinhard et al. 2007).

Durch die Möglichkeit der exakten offline Bestimmung der Zeitintervalle des Herzzyklus zeigt die Methode des farbcodierten TDI großes Potential zur Anwendung in der fetalen kardialen Diagnostik. Die erhobenen Daten weisen eine sehr gute Messbarkeit der einzelnen Parameter des Herzzyklus sowie eine problemlose und kostengünstige Durchführbarkeit des Tissue Doppler Imaging auf. Ferner müsste festgelegt werden, in welchem Zeitraum der Schwangerschaft die C-TDI-Untersuchung am sinnvollsten vorzunehmen ist. Darüber hinaus bedarf es einer tiefgründigen, zeitintensiven Fortbildung und Übung zur Erlangung der Fähigkeiten für die korrekte Anwendung der neueren TDI Verfahren.

Technische Weiterentwicklung und Optimierung zur Erfassung der myokardialen Bewegung im zwei- oder dreidimensionalen Raum, beispielsweise durch Speckle Tracking, oder die Möglichkeit einer automatisierten Winkelkorrektur in der TDI-Software werden in Zukunft zu präziseren Ergebnissen führen. Eine mühelosere Handhabung und eine zeitsparende Nachbearbeitungssoftware könnten zu einer Eingliederung in die klinische Routinediagnostik führen. Künftige Systeme könnten aufgrund besserer Prozessortechnologie in der Lage sein, hohe benötigte Frame Rates von mehr als 200 fps zu erzielen und damit eine entsprechende Datenqualität zu gewährleisten. Allerdings ist der routinemäßige klinische Einsatz der neueren Methoden derzeit noch durch technische Beschränkungen limitiert.

Ziel sollte es sein, kardiale Auffälligkeiten von Feten gesunder schwangerer Frauen ohne bekannte familiäre Risikofaktoren durch Ultraschall-Screenings rechtzeitig aufzudecken. Es könnten Überleitungsstörungen detektiert werden, bevor beim Feten morphologische Anzeichen für eine Dekompensation, wie ein Hydrops oder eine Progression zu einem irreversiblen, kompletten AV-Block, in Erscheinung treten. Dieser Fortschritt in der pränatalen ultrasonographischen Diagnostik könnte durch frühzeitigere Einleitung einer Therapie mit z. B. Glukokortikoiden einen Beitrag zur Minderung fetaler und perinataler Morbidität und Mortalität leisten. Die Detektion fetaler Herzrhythmusstörungen in Routineuntersuchungen und die anschließende Möglichkeit für Follow-up-Untersuchungen könnten mittels TDI möglich sein (Ludwig et al. 2009). Um das TDI Verfahren zukünftig in der pränatalen Routinediagnostik zu etablieren, müssten jedoch standardisierte Rahmenbedingungen entworfen werden. Bislang wird eine detaillierte fetale Echokardiographie nur in speziellen Zentren angewandt. Die ausführliche Echokardiographie wird Risikogruppen, also beispielsweise Schwangerschaften mit mütterlichen Risikofaktoren bzw. mit Auffälligkeiten im Ultraschall-Screening beim niedergelassenen Gynäkologen, vorbehalten. Die TDI-Methode als Standard wäre eine große Bereicherung für die Pränataldiagnostik.

Im Farbgewebedoppler konnte eine zunehmende AV-Überleitungszeit im Laufe der Schwangerschaft gezeigt werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen vieler weiterer Studien und wird am ehesten als Resultat einer Abnahme der Herzfrequenz mit fortschreitendem Gestationsalter angesehen. Ob der Farbgewebedoppler zur Messung der AV-ÜLZ den konventionellen Doppler-Methoden überlegen ist, bleibt zu diskutieren.

Eine signifikant verlängerte AV-Überleitungszeit bei antikörperpositiven Patientinnen mit z. B. Sjögren-Syndrom konnte in dieser Studie lediglich im PW-TDI

rechtsventrikulär für das AV-Intervall Aa-IV nachgewiesen werden. Dieses Einzelergebnis ist in der Gesamtbetrachtung jedoch zu vernachlässigen. Da die einen AV-Block ersten Grades hervorrufende Wirkung von Antikörpern jedoch bereits wissenschaftlich belegt ist (Bergman et al. 2009; Buyon et al. 1998), ist die fehlende Übereinstimmung in dieser Studie am wahrscheinlichsten auf den geringen Stichprobenumfang zurückzuführen und das Ergebnis als zufällig zu werten. Es sind Studien an größeren Patientenkollektiven vorzunehmen.

Die in dieser Studie ermittelten Werte können nützlich sein für die zukünftige Forschung und klinische Studien der fetalen kardialen Funktion. An weiterführenden Studien mit größeren Studienkollektiven sind zusätzliche Messergebnisse für definierte Standardebenen zu ermitteln und Normwerte zu validieren. Für eine objektivere Diagnosestellung sind Referenzwerte in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter und der fetalen Herzfrequenz sowie Abgrenzungskriterien zu pathologischen Zyklusintervallen zu bestimmen.

8 Zusammenfassung

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die Übereinstimmung der drei Ultraschallmessmethoden PW-Doppler, PW-Gewebedoppler (PW-TDI) und farbcodierter Gewebedoppler (C-TDI) in Bezug auf die AV-Überleitungszeit AV-ÜLZ sowie die Zyklusintervalle isovolumetrische Kontraktionszeit ICT, Ejektionszeit ET und isovolumetrische Relaxationszeit IRT zu überprüfen. Zusätzlich sollte die Frage beantwortet werden, ob sich die AV-Überleitungszeit mit zunehmendem Gestationsalter verändert. Des Weiteren sollte eine Testgruppe zeigen, ob immunologische Erkrankungen oder Arrhythmien zu verlängerten AV-Überleitungszeiten führen.

Methoden: Bei 59 herzgesunden Feten zwischen der 19. und 37. SSW wurden die Velocity-Kurven und die TDI-Rohdaten-Loops im apikalen oder basalen Vierkammerblick aufgezeichnet (Toshiba Aplio XG und Toshiba Artida). Weiterhin wurden neun Patientinnen mit vorbestehenden Erkrankungen, bei welchen ein Zusammenhang zur Entstehung eines AV-Block ersten Grades beim Ungeborenen vermutet wird, untersucht. Es wurden die AV-ÜLZ sowie die ICT, ET und IRT mittels PW-Doppler linksventrikulär, PW-TDI biventrikulär sowie mittels C-TDI ebenfalls biventrikulär bestimmt. Die AV-Intervalle wurden von Beginn der A-Welle bis zum Beginn der ICT (Aa-IV) und bis zum Beginn der ventrikulären Systole (Aa-Sa) gemessen (Nii et al. 2006a).

Ergebnisse: Es konnte statistisch nur eine sehr geringe Übereinstimmung der Methoden untereinander nachgewiesen werden. Im C-TDI zeigte sich eine stark positive Korrelation zwischen dem Schwangerschaftsalter und der AV-Überleitungszeit. Im PW-TDI rechtsventrikulär konnte eine signifikante Verlängerung für das AV-Intervall Aa-IV der Testgruppe im Vergleich zum Normalkollektiv gezeigt werden. In allen anderen Verfahren ergaben sich keine signifikant veränderten Überleitungszeiten.

Diskussion: Da nur eine sehr geringe statistische Übereinstimmung innerhalb der Methoden bezüglich der gemessenen Zeitintervalle belegt werden konnte, sind weitere Tests auf Unterschiedlichkeit durchzuführen sowie ein Goldstandard und standardisierte Referenzwerte ist zu ermitteln, um Aussagen zur Güte der einzelnen Methoden treffen zu können. Da allein im C-TDI eine Zunahme der AV-Überleitungszeit in Laufe der Schwangerschaft aufgezeigt wurde, bleibt zu diskutieren, ob die Zeitintervalle mit dem farbcodierten Gewebedoppler exakter als mit anderen Methoden zu messen sind. Eine

Verlängerung der AV-ÜLZ im Laufe der Schwangerschaft ist am ehesten auf die abnehmende Herzfrequenz zurückzuführen. Um zu zeigen, dass immunologische Erkrankungen zu veränderten Überleitungszeiten führen, sollte das Patientenkollektiv bei zukünftigen Studien größer gewählt werden.

9 Summary

Objectives: The aim of this study was to verify the concordance of the Doppler-derived echocardiographic techniques pulsed-wave Doppler, pulsed-wave Tissue Doppler Imaging (PW-TDI) and colour-coded Tissue Doppler Imaging (C-TDI) of atrial conduction time and the fetal cardiac cycle time intervals isovolumetric contraction time (ICT), ejection time (ET) and isovolumetric relaxing time (IRT). The question whether the atrial conduction time changes with advancing pregnancy was examined in detail. Additionally, a focus group should shed light on whether immunological diseases or malformation result in prolonged AV interval time.

Methods: 59 pregnant healthy women between 19th and 37th week of gestation were examined. Furthermore, 9 participants with AV time interval extending diseases were screened. Based on velocity curves AV interval time, ICT, ET and IRT were measured directly by PW-Doppler left ventricular, PW-TDI and C-TDI biventricular. The AV interval was measured by determining the time interval between atrial contraction onset and isovolumetric contraction onset (Aa-IV) as well between atrial contraction onset and ventricular systole onset (Aa-Sa) (Nii et al. 2006a).

Results: The statistical analysis showed a low level of concordance among the methods. Only C-TDI strongly showed a positive correlation between gestational age and AV interval time. In PW-TDI right ventricular, a significant prolongation of AV time interval Aa-IV was observed in the test group. No other method detected a significant variation of AV conduction time.

Discussion: Only a low concordance of the various methods could be found. Further tests are required and it will be necessary to define standards for measurement to compare with and to gather gestational age-specific reference data. Only C-TDI showed a prolongation of AV time interval during gestation. It remains to be clarified if AV time intervals can be measured more precisely by C-TDI than by other methods. The increase of AV interval is most likely caused by decreasing heart rate during gestation. Larger sample sizes are required to show that immunological diseases lead to prolonged AV time intervals.

10 Abkürzungsverzeichnis

A-Welle	„atrial contraction“, spätdiastolische Füllung
Aa-Sa	Zeitintervall von Beginn A-Welle bis Beginn Systole/ET
Aa-IV	Zeitintervall von Beginn A-Welle bis Beginn IVC
AK	Antikörper
AV	Abhängige Variable
AV-	Atrioventrikular-
AV-Intervall	Intervall der atrioventrikulären Überleitung
AV-Überleitungszeit	Atrioventrikuläre Überleitungszeit
AV-ÜLZ	Atrioventrikuläre Überleitungszeit
bpm	„beats per minute“, Schläge pro Minute
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
C-TDI	„Colour Tissue Doppler Imaging“, Farbgewebedoppler
CTG	Kardiotokogramm
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EKG	Elektrokardiogramm
ET	„Ejection Time“, Ejektionszeit
et al.	„et alii“, und andere
E-Welle	„early diastolic filling“, frühdiaastolische Füllung
fMCG	Fetales Magnetokardiogramm
fEKG	Fetales Elektrokardiogramm
fps	„frames per second“, Bilder pro Sekunde
FHF	fetale Herzfrequenz
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
ICT	„Isovolumetric Contraction Time“, Isovolumetrische Kontraktionszeit
Ig	Immunglobulin
IRT	„Isovolumetric Relaxation Time“, Isovolumetrische Relaxationszeit
IVC	„Isovolumetric Contraction“, Isovolumetrische Kontraktion
IVR	„Isovolumetric Relaxation“, Isovolumetrische Relaxation

LV	linksventrikulär
LV in/out	Linksventrikulärer Ein- und Ausfluss
M	Mittelwert
Mdn	Median
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
o. A.	ohne Ausreißer
PD	Privatdozent
PW-Doppler	„pulsed wave Doppler“, Gepulster Doppler
PW-TDI	„pulsed-wave-Tissue Doppler“, Gepulster Gewebedoppler
ROI	„Region of Interest“, Bereich von Interesse
RV	rechtsventrikulär
SE	„standard error“, Standardfehler
SD	„standard deviation“, Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole(n)
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TDI	„Tissue Doppler Imaging“, Gewebedoppler
TDIQ	„Tissue Doppler Imaging Quantification“(Toshiba)
ÜLZ	Überleitungszeit
UV	Unabhängige Variable
V/AO	V. cava superior / Aorta
VKB	Vierkammerblick

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung der diastolischen und systolischen Zeitintervalle und Parameter des Herzzyklus.....	8
Abbildung 2: Blockdiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Schwangerschaftsalters.....	18
Abbildung 3: Schematische Darstellung der AV-Intervalle Aa-IV und Aa-Sa im Herzzyklus	22
Abbildung 4: PW-Doppler Aufnahme, linker Ventrikel des fetalen Herzens. Es sind E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und die ÜLZ als Aa-Sa abgebildet.....	23
Abbildung 5: PW-TDI Aufnahme, linker Ventrikel des fetalen Herzens. Es sind E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und die ÜLZ als Aa-IV abgebildet.....	23
Abbildung 7: C-TDI Aufnahme, ROI im linken Ventrikel des fetalen Herzens. Ein Zyklus ist vergrößert dargestellt mit E- und A-Welle, ICT, ET, IRT und ÜLZ als Aa-Sa.....	25
Abbildung 6: C-TDI Aufnahme, ROI im rechten Ventrikel des fetalen Herzens. Fünf Herzzyklen abgebildet.....	25
Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	30
Abbildung 9: Boxplot zur Darstellung der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	32
Abbildung 10: Boxplot zur Darstellung der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	34
Abbildung 11: Boxplot zur Darstellung der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	36
Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung der ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	38
Abbildung 13: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-Doppler LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche	40

Abbildung 14: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.....	40
Abbildung 15: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit PW-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.....	41
Abbildung 16: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit C-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall.....	41
Abbildung 17: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-IV in Millisekunden mit C-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall.....	41
Abbildung 18: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-Doppler LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche	43
Abbildung 19: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.....	43
Abbildung 20: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit PW-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche.....	43
Abbildung 21: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit C-TDI LV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall.....	44
Abbildung 22: Streudiagramm der AV-ÜLZ Aa-Sa in Millisekunden mit C-TDI RV in Bezug auf die Schwangerschaftswoche	44
Abbildung 23: Streudiagramm der fetalen Herzfrequenz in Schlägen pro Minute in Bezug auf die Schwangerschaftswoche mit Regressionsgerade	45

Die Abbildungen 1 und 3 wurden selbst angefertigt, die Echokardiographiebilder in Abbildung 4-7 wurden im Universitätsklinikum Gießen und Marburg erstellt und nachträglich beschriftet.

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messwerte der ICT in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	30
Tabelle 2: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	31
Tabelle 3: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ICT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	31
Tabelle 4: Messwerte der ET in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	31
Tabelle 5: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	32
Tabelle 6: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ET links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	33
Tabelle 7: Messwerte der IRT in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI ohne Ausreißer	33
Tabelle 8: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	34
Tabelle 9: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der IRT links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	34
Tabelle 10: Messwerte der ÜLZ Aa-IV in ms links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	35
Tabelle 11: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell des ICC der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	36
Tabelle 12: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ÜLZ Aa-IV links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	36
Tabelle 13: Messwerte der ÜLZ Aa-Sa in ms links- und rechts-ventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	37

Tabelle 14: Korrelationskoeffizient in Klassen. Two-way-mixed Modell der ÜLZ Aa-Sa links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI.....	38
Tabelle 15: Inter-Item-Korrelationsmatrix. Korrelationen der ÜLZ Aa-Sa links- und rechtsventrikulär von PW-Doppler, PW-TDI und C-TDI	38
Tabelle 16: Einfache Regressionsanalysen mit der UV: SSW und der AV: ÜLZ Aa-IV	40
Tabelle 17: Einfache Regressionsanalysen mit der UV: SSW und der AV: ÜLZ Aa-Sa	42
Tabelle 18: Einfache Regressionsanalyse mit der UV: SSW und der AV: FHF.....	45
Tabelle 19: Geschätzte Randmittel. Messungen mit und ohne Ausreißer. AV: PW-Doppler LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1; SSW _{Aa-IV} o. A. = 28,0; SSW _{Aa-Sa} o. A.= 27,9. o. A.= ohne Ausreißer	46
Tabelle 20: Geschätzte Randmittel. AV: PW-TDI LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1	47
Tabelle 21: Geschätzte Randmittel. Messungen mit und ohne Ausreißer. AV: PW-TDI RV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1; SSW _{Aa-IV} o. A.= 28,0; o. A.= ohne Ausreißer.....	48
Tabelle 22: Geschätzte Randmittel. AV: C-TDI LV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1	48
Tabelle 23: Geschätzte Randmittel. AV: C-TDI RV ÜLZ in ms. Kovariate SSW= 28,1	49
Tabelle 24: AV-ÜLZ verschiedener Studien im Vergleich. Angegeben sind die Mittelwerte bzw. Mediane in Millisekunden.	52

13 Literaturverzeichnis

- Ahrens, A., Mosel, A., Heinig, J., Schmitz, R., Kiesel, L., Klockenbusch, W., Steinhard, J. (2006): Isovolumische Funktionsparameter am fetalen Herzen im PW-Tissue-Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 128 (03) S. P4–6. DOI :10.1055/s-2006-944497.
- Andelfinger, G., Fouron, J. C., Sonesson, S. E., Proulx, F. (2001): Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques. *The American Journal of Cardiology* 88 (12) S. 1433-6, A8.
- Bergman, G., Eliasson, H., Bremme, K., Wahren-Herlenius, M., Sonesson, S.-E. (2009): Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 34 (5) S. 543–549. DOI :10.1002/uog.7343.
- Bijnens, B., Cikes, M., Butakoff, C., Sitges, M., Crispi, F. (2012): Myocardial motion and deformation: What does it tell us and how does it relate to function? *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2) S. 5–16. DOI :10.1159/000335649.
- Boullin, J., Morgan, J. M. (2005): The development of cardiac rhythm. *Heart (British Cardiac Society)* 91 (7) S. 874–875. DOI :10.1136/hrt.2004.047415.
- Buyon, J. P., Hiebert, R., Copel, J., Craft, J., Friedman, D., Katholi, M., Lee, L. A., Provost, T. T., Reichlin, M., Rider, L., Rupel, A., Saleeb, S., Weston, W. L., Skovron, M. L. (1998): Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Journal of the American College of Cardiology* 31 (7) S. 1658–1666.
- Chan, L. Y.-s., Fok, W. Y., Wong, J. T.-h., Yu, C. M., Leung, T. N., Lau, T. K. (2005): Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *American heart journal* 150 (4) S. 750–755. DOI :10.1016/j.ahj.2004.12.028.
- Chaoui, R., Heling, K., Mielke, G., Hofbeck, M., Gembruch, U. (2008): Qualitätsanforderungen der DEGUM zur Durchführung der fetalen

- Echokardiografie. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany 1980)* 29 (2) S. 197–200. DOI :10.1055/s-2008-1027302.
- Chaoui, R., Heling, K. S., Bollmann, R. (1994): Sonographische Messungen am fetalen Herzen in der Vierkammerblick-Ebene. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 54 (2) S. 92–97. DOI :10.1055/s-2007-1023560.
- Chia, E. L., Ho, T. F., Rauff, M., Yip, William C L (2005): Cardiac time intervals of normal fetuses using noninvasive fetal electrocardiography. *Prenatal diagnosis* 25 (7) S. 546–552. DOI :10.1002/pd.1184.
- Comas, M., Crispi, F. (2012): Assessment of fetal cardiac function using tissue Doppler techniques. *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2) S. 30–38. DOI :10.1159/000335028.
- Crispi, F., Gratacós, E. (2012): Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2) S. 47–64. DOI :10.1159/000338003.
- Crispi, F., Hernandez-Andrade, E., Pellers, Maurice M A L, Plasencia, W., Benavides-Serralde, J. A., Eixarch, E., Le Noble, F., Ahmed, A., Glatz, Jan F C, Nicolaides, K. H., Gratacos, E. (2008): Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199 (3) S. 254.e 1-8. DOI :10.1016/j.ajog.2008.06.056.
- Cuneo, B. F., Lee, M., Roberson, D., Niksch, A., Ovadia, M., Parilla, B. V., Benson, D. W. (2010): A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 23 (12) S. 1400–1405. DOI :10.3109/14767051003728237.
- Dancea, A., Fouron, J. C., Miró, J., Skoll, A., Lessard, M. (2000): Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart. *Pediatric research* 47 (3) S. 324–328.
- Dandel, M., Lehmkühl, H., Knosalla, C., Suramelashvili, N., Hetzer, R. (2009): Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Current cardiology reviews* 5 (2) S. 133–148. DOI :10.2174/157340309788166642.

- Enzensberger, C., Tenzer, A., Degenhardt, J., Kawecki, A., Axt-Flidner, R. (2014): Beurteilung der fetalen kardialen Funktion – etablierte und neue Methoden. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218 (02) S. 56–63. DOI :10.1055/s-0034-1371849.
- Fesslova, V., Vignati, G., Brucato, A., Sanctis, M. de, Butera, G., Pia Pisoni, M., Chiappa, E., Acaia, B., Meroni, P. L. (2009): The impact of treatment of the fetus by maternal therapy on the fetal and postnatal outcomes for fetuses diagnosed with isolated complete atrioventricular block. *Cardiology in the Young* 19 (03) S. 282. DOI :10.1017/S1047951109004053.
- Fouron, J. C., Proulx, F., Miró, J., Gosselin, J. (2000): Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstetrics and Gynecology* 96 (5 Pt 1) S. 732–736.
- Friedman, D. M., Kim, M. Y., Copel, J. A., Davis, C., Phoon, C. K. L., Glickstein, J. S., Buyon, J. P. (2008): Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block: The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. *Circulation* 117 (4) S. 485–493. DOI :10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707661.
- Glickstein, J. S., Buyon, J., Friedman, D. (2000): Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *The American Journal of Cardiology* 86 (2) S. 236–239.
- Godfrey, M. E., Messing, B., Valsky, D. V., Cohen, S. M., Yagel, S. (2012): Fetal cardiac function: M-mode and 4D spatiotemporal image correlation. *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2) S. 17–21. DOI :10.1159/000335357.
- Gourdie, R. G., Harris, B. S., Bond, J., Justus, C., Hewett, K. W., O'Brien, T. X., Thompson, R. P., Sedmera, D. (2003): Development of the cardiac pacemaking and conduction system. *Birth defects research. Part C, Embryo today reviews* 69 (1) S. 46–57. DOI :10.1002/bdrc.10008.
- Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A., Lange, S. (5 S): Vergleich von Messmethoden. *Deutsche medizinische Wochenschrift DMW ; Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ; Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNÄ)*.

- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2006): Textbook of medical physiology. Philadelphia Pa.: Elsevier Saunders.
- Harada, K., Tsuda, A., Orino, T., Tanaka, T., Takada, G. (1999): Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *International journal of cardiology* 71 (3) S. 227–234.
- Heinig, J., Schmitz, R., Ahrens, A., Klockenbusch, W., Kiesel, L., Steinhard, J. (2006): Tissue Doppler Echokardiographie (TDI) bei unauffälligen Foeten im 2. Trimenon – Eine Analyse der Darstellbarkeit relevanter Parameter des Herzzyklus an unterschiedlichen Messpunkten im rechtem und linken Ventrikel. *Zentralblatt für Gynäkologie* 128 (03) S. P4-4. DOI :10.1055/s-2006-944495.
- Hoffman, J. I. (1995): Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatric Cardiology* 16 (4) S. 155–165. DOI :10.1007/BF00794186.
- Horigome, H., Takahashi, M. I., Asaka, M., Shigemitsu, S., Kandori, A., Tsukada, K. (2000): Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta paediatrica (Oslo, Norway 1992)* 89 (1) S. 64–67.
- Hunter, L. E., Simpson, J. M. (2015): Atrioventricular block during fetal life. *Journal of the Saudi Heart Association* 27 (3) S. 164–178. DOI :10.1016/j.jsha.2014.07.001.
- Hutter, D., Silverman, E. D., Jaeggi, E. T. (2010): The Benefits of Transplacental Treatment of Isolated Congenital Complete Heart Block Associated with Maternal Anti-Ro / SSA Antibodies: A Review. *Scandinavian Journal of Immunology* 72 (3) S. 235–241. DOI :10.1111/j.1365-3083.2010.02440.x.
- Inamura, N., Taketazu, M., Smallhorn, J. F., Hornberger, L. K. (2005): Left ventricular myocardial performance in the fetus with severe tricuspid valve disease and tricuspid insufficiency. *American journal of perinatology* 22 (2) S. 91–97. DOI :10.1055/s-2005-837739.
- Isaaz, K., Thompson, A., Ethevenot, G., Cloez, J. L., Brembilla, B., Pernot, C. (1989): Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American Journal of Cardiology* 64 (1) S. 66–75.
- Jaeggi, E. T. (2004): Transplacental Fetal Treatment Improves the Outcome of Prenatally Diagnosed Complete Atrioventricular Block Without Structural Heart

- Disease. *Circulation* 110 (12) S. 1542–1548. DOI :10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A.
- Jaeggi, E. T., Nii, M. (2005): Fetal brady- and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 10 (6) S. 504–514. DOI :10.1016/j.siny.2005.08.003.
- Johnson, P., Maxwell, D. J., Tynan, M. J., Allan, L. D. (2000): Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart (British Cardiac Society)* 84 (1) S. 59–63.
- Kähler, C., Schleussner, E., Grimm, B., Schneider, A., Schneider, U., Nowak, H., Seewald, H. J. (2002): Fetal magnetocardiography: development of the fetal cardiac time intervals. *Prenatal diagnosis* 22 (5) S. 408–414. DOI :10.1002/pd.322.
- Klinge, R. (2015): Das Elektrokardiogramm: Leitfaden für Ausbildung und Praxis ; 4 Übungs-EKGs in Originalgröße, 47 Tabellen, 130 Merkkästen. Stuttgart: Thieme.
- Langeland, S., D'hooge, J., Wouters, P. F., Leather, H. A., Claus, P., Bijns, B., Sutherland, G. R. (2005): Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 112 (14) S. 2157–2162. DOI :10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554006.
- Larsen, L. U., Petersen, O. B., Norrild, K., Sorensen, K., Uldbjerg, N., Sloth, E. (2006): Strain rate derived from color Doppler myocardial imaging for assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 27 (2) S. 210–213. DOI :10.1002/uog.2669.
- Lind, B., Nowak, J., Dorph, J., van der Linden, J., Brodin, L. A. (2002): Analysis of temporal requirements for myocardial tissue velocity imaging. *European journal of echocardiography the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 3 (3) S. 214–219.
- Ludwig, A., Chase, K., Axt-Fliedner, R., Gembruch, U., Diedrich, K., Krapp, M. (2009): Langzeitoutcome von Kindern mit pränatal diagnostizierter supraventrikulärer Extrasystolie. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 30 (06) S. 564–570. DOI :10.1055/s-0028-1109479.

- Matta, M. J., Cuneo, B. F. (2010): Doppler echocardiography for managing fetal cardiac arrhythmia. *Clinical obstetrics and gynecology* 53 (4) S. 899–914. DOI :10.1097/GRF.0b013e3181fbb747.
- Meriki, N., Welsh, A. W. (2012): Development of Australian reference ranges for the left fetal modified myocardial performance index and the influence of caliper location on time interval measurement. *Fetal diagnosis and therapy* 32 (1-2) S. 87–95. DOI :10.1159/000334133.
- Miyatake, K., Yamagishi, M., Tanaka, N., Uematsu, M., Yamazaki, N., Mine, Y., Sano, A., Hiram, M. (1995): New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American College of Cardiology* 25 (3) S. 717–724. DOI :10.1016/0735-1097(94)00421-L.
- Nii, M., Hamilton, R. M., Fenwick, L., Kingdom, J. C. P., Roman, K. S., Jaeggi, E. T. (2006a): Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart (British Cardiac Society)* 92 (12) S. 1831–1837. DOI :10.1136/hrt.2006.093070.
- Nii, M., Roman, K. S., Kingdom, J., Redington, A. N., Jaeggi, E. T. (2006b): Assessment of the evolution of normal fetal diastolic function during mid and late gestation by spectral Doppler tissue echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19 (12) S. 1431–1437. DOI :10.1016/j.echo.2006.05.027.
- Nii, M., Shimizu, M., Roman, K. S., Konstantinov, I., Li, J., Redington, A. N., Jaeggi, E. T. (2006c): Doppler Tissue Imaging in the Assessment of Atrioventricular Conduction Time: Validation of a Novel Technique and Comparison with Electrophysiologic and Pulsed Wave Doppler-derived Equivalents in an Animal Model. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19 (3) S. 314–321. DOI :10.1016/j.echo.2005.09.010.
- Nikitin, N. P., Witte, Klaus K A (2004): Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 101 (4) S. 170–184. DOI :10.1159/000076694.

- Paladini, D., Lamberti, A., Teodoro, A., Arienzo, M., Tartaglione, A., Martinelli, P. (2000): Tissue Doppler imaging of the fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16 (6) S. 530–535. DOI :10.1046/j.1469-0705.2000.00251.x.
- Pasquini, L., Seale, A. N., Belmar, C., Oseku-Afful, S., Thomas, M. J., Taylor, Myles J O, Roughton, M., Gardiner, H. M. (2007): PR interval: a comparison of electrical and mechanical methods in the fetus. *Early Human Development* 83 (4) S. 231–237. DOI :10.1016/j.earlhumdev.2006.05.020.
- Queisser-Luft, A., Stopfkuchen, H., Stolz, G., Schlaefer, K., Merz, E. (1998): Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. *Prenatal diagnosis* 18 (6) S. 567–576.
- Rein, A.J.J.T., Mevorach, D., Perles, Z., Gavri, S., Nadjari, M., Nir, A., Elchalal, U. (2009): Early Diagnosis and Treatment of Atrioventricular Block in the Fetus Exposed to Maternal Anti-SSA/Ro-SSB/La Antibodies: A Prospective, Observational, Fetal Kinetocardiogram-Based Study. *Circulation* 119 (14) S. 1867–1872. DOI :10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773143.
- Reinhard, J., Hatzmann, H., Schiermeier, S. (2008): Fetales Elektrokardiogramm (EKG) als Alternative der Doppler-Kardiotokografie (CTG) zur antepartualen Überwachung des Feten – erste Ergebnisse. *Z Geburtshilfe Neonatol* 133 (06) S. 226–229. DOI :10.1055/s-0028-1098718.
- Rudolph, A. M. (1985): Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circulation research* 57 (6) S. 811–821.
- Rychik, J. (2004): Fetal cardiovascular physiology. *Pediatric Cardiology* 25 (3) S. 201–209. DOI :10.1007/s00246-003-0586-0.
- Sade, L. E., Severyn, D. A., Kanzaki, H., Dohi, K., Gorcsan, J. (2003): Second-generation tissue Doppler with angle-corrected color-coded wall displacement for quantitative assessment of regional left ventricular function. *The American Journal of Cardiology* 92 (5) S. 554–560.
- Sahn, D., Kisslo, J. (1991): Report of the Council on Scientific Affairs: ultrasonic imaging of the heart: report of the Ultrasonography Task Force. *Archives of internal medicine* 151 (7) S. 1288–1294.

- Saini, A. P., Ural, S., Pauliks, L. B. (2014): Quantitation of fetal heart function with tissue Doppler velocity imaging-reference values for color tissue Doppler velocities and comparison with pulsed wave tissue Doppler velocities. *Artificial organs* 38 (1) S. 87–91. DOI :10.1111/aor.12187.
- Schmidt, G., Görg, C.(2015: Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Stuttgart: Thieme.
- Schmitz, R., Heinig, J., Ahrens, A., Kiesel, L., Klockenbusch, W., Steinhard, J. (2006): Darstellung der Veränderungen der ventrikulären Funktionsparameter im Schwangerschaftsverlauf mittels Tissue Doppler Imaging am fetalen Herzen im lateralen Vierkammerblick. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 67 (S 1) S. PO-G-4-54. DOI :10.1055/s-2006-952912.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. (2015): Innere Organe: 122 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
- Shanks, M., Valtuille, L., Choy, J. B., Becher, H. (2015): Predictive value of various Doppler-derived parameters of atrial conduction time for successful atrial fibrillation ablation. *Echo research and practice* 2 (4) S. 99–107. DOI :10.1530/ERP-15-0027.
- Sonesson, S.-E., Salomonsson, S., Jacobsson, L.-A., Bremme, K., Wahren-Herlenius, M. (2004): Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis and rheumatism* 50 (4) S. 1253–1261. DOI :10.1002/art.20126.
- Steinhard, J., Heinig, J., Roth, F. (2005): Cardiac tissue Doppler imaging in the normal fetus: Atrial, annular and ventricular velocity data. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 26 S. S56-62.
- Steinhard, J., Heinig, J., Schmitz, R., Breithardt, O. A., Kiesel, L., Klockenbusch, W. (2007): Tissue Doppler Imaging am fetalen Herzen- eine neue parametrische Ultraschalltechnik in der pränatalen Medizin. *Ultraschall in der Medizin* 28 (6) S. 578–583. DOI :10.1055/s-2007-963643.
- Steinhard, J., Keil, J., Schmitz, R., Schäfer, S. D., Kiesel, L., Heinig, J. (2009): Bestimmung mechanischer atrio-ventrikulärer Überleitungsintervalle des fetalen Herzens - eine Tissue Doppler Imaging Studie. *Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie* 213 (S 01) S. PO-G-08-08. DOI :10.1055/s-0029-1222947.

- Storaa, C., Aberg, P., Lind, B., Brodin, L.-A. (2003): Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 20 (7) S. 581–587.
- Storaa, C., Cain, P., Olstad, B., Lind, B., Brodin, L.-A. (2004): Tissue motion imaging of the left ventricle-quantification of myocardial strain, velocity, acceleration and displacement in a single image. *European Journal of Echocardiography* 5 (5) S. 375–385. DOI :10.1016/j.euje.2004.02.004.
- Sutherland, G. R., Hatle, L. (2000): Pulsed doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 1 (2) S. 81–83. DOI :10.1053/euje.2000.0023.
- Tegnander, E., Williams, W., Johansen, O. J., Blaas, H.-G. K., Eik-Nes, S. H. (2006): Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses-detection rates and outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 27 (3) S. 252–265. DOI :10.1002/uog.2710.
- Teske, A. J., De Boeck, Bart W L, Melman, P. G., Sieswerda, G. T., Doevendans, P. A., Cramer, Maarten J M (2007): Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 5 S. 27. DOI :10.1186/1476-7120-5-27.
- Torrent-Guasp, F. (1998): Estructura y función del corazón. *Revista española de cardiología* 51 (2) S. 91–102.
- Trucco, S. M., Jaeggi, E., Cuneo, B., Moon-Grady, A. J., Silverman, E., Silverman, N., Hornberger, L. K. (2011): Use of Intravenous Gamma Globulin and Corticosteroids in the Treatment of Maternal Autoantibody-Mediated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 57 (6) S. 715–723. DOI :10.1016/j.jacc.2010.09.044.
- Tseng, C. E., Buyon, J. P. (1997): Neonatal lupus syndromes. *Rheumatic diseases clinics of North America* 23 (1) S. 31–54.

- Tutschek, B., Schmidt, K. G. (2011): Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography for the analysis of fetal cardiac arrhythmias. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 38 (4) S. 406–412. DOI :10.1002/uog.9070.
- Tutschek, B., Zimmermann, T., Buck, T., Bender, H. G. (2003): Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assessment of the fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 21 (1) S. 26–32. DOI :10.1002/uog.8.
- van Mieghem, T., Giusca, S., DeKoninck, P., Gucciardo, L., Doné, E., Hindryckx, A., D'hooge, J., Deprest, J. (2010): Prospective assessment of fetal cardiac function with speckle tracking in healthy fetuses and recipient fetuses of twin-to-twin transfusion syndrome. *Journal of the American Society of Echocardiography* 23 (3) S. 301–308. DOI :10.1016/j.echo.2009.12.024.
- van Mieghem, T., Gucciardo, L., Doné, E., van Schoubroeck, D., Graatsma, E. M., Visser, G H A, Verhaeghe, J., Deprest, J. (2009): Left ventricular cardiac function in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 34 (4) S. 424–429. DOI :10.1002/uog.7340.
- Veille, J. C., Smith, N., Zaccaro, D. (1999): Ventricular filling patterns of the right and left ventricles in normally grown fetuses: a longitudinal follow-up study from early intrauterine life to age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (4) S. 849–858.
- Wahren-Herlenius, M., Sonesson, S.-E. (2006): Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Current opinion in immunology* 18 (6) S. 690–696. DOI :10.1016/j.coi.2006.09.012.
- Willruth, A., Steinhard, J., Enzensberger, C., Axt-Flidner, R., Gembruch, U., Doelle, A., Gorissen, W., Fimmers, R., Bahlmann, F. (2016 Mar 25): Fetal colour tissue Doppler imaging (cTDI): biventricular reference ranges for the time segments of the cardiac cycle in second and third trimesters of gestation. *Archives of gynecology and obstetrics*. DOI :10.1007/s00404-016-4076-z.
- Willruth, A. M., Steinhard, J., Enzensberger, C., Axt-Flidner, R., Gembruch, U., Doelle, A., Dimitriou, I., Fimmers, R., Bahlmann, F. (2016): Zeitintervallanalyse des fetalen Herzzyklus mittels farbkodiertem Gewebedoppler: Normwerte und

Einfluss der Dopplergate-Größe. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany: 1980). DOI :10.1055/s-0041-107765.

Wirtz, M. A., Strohmer, J., Dorsch, F. (2014): Lexikon der Psychologie. Bern: Verlag Hans Huber.

Wren, C. (2006): Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 11 (3) S. 182–190. DOI :10.1016/j.siny.2005.12.001.

Yu, C.-M., Sanderson, J. E., Marwick, T. H., Oh, J. K. (2007): Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 49 (19) S. 1903–1914. DOI :10.1016/j.jacc.2007.01.078.

14 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter Wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 18.12.2018

Ort, Datum



Unterschrift

15 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der erforderlichen Strukturen danken. Er hat mich mit konstruktiven Vorschlägen stets vielseitig unterstützt. Herrn PD Dr. med. Christian Enzensberger danke ich ganz herzlich für die Betreuung bei der praktischen Durchführung und für die kritische Durchsicht des Textes.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. rer.soc. Johannes Herrmann, der mir durch seine Mithilfe im Rahmen der statistischen Analyse eine große Unterstützung war.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie, die mir während der gesamten Zeit immer wieder Anregungen gegeben und mich motiviert hat. Ohne eure lebenslange Unterstützung wäre meine Ausbildung so nicht möglich gewesen.