

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralph Grabitz)

**Die Untersuchung des fetalen Herzminutenvolumens und seine  
Veränderung während der akuten Hypoxie am Schafmodell**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Miriam Tchirikov, geb. Strohner**

geboren am 05.05.1982 in Salzgitter

**Gutachter 1:** Prof. Dr. med. Michael Bucher, Halle (Saale)

**Gutachter 2:** Prof. Dr. med. Klaus Vetter (Berlin)

**Gutachter 3:** Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h.c. mult. Andreas Ebert (Berlin)

**Datum der Eröffnung des Promotionsverfahren:** 27.5.2014

**Datum der öffentlichen Verteidigung:** 5.8.2014

**Betreuer:** Prof. Dr. med. Ralph Grabitz

## Referat

Das Ziel der Studie, die dieser vorgelegten Arbeit zugrunde liegt, bestand aus der Messung der Herzminutenvolumens und dessen Veränderung sowie der Blutflussumverteilung in der fetalen Leber mittels Doppler-Ultraschall während einer maternalen, instrumentell eingestellten Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung von ~ 75% am fetalen Schafmodell zur möglichen Anwendung zur Früherkennung drohender hypoxischer fetaler Situationen in der klinischen Praxis, da die akute fetale Hypoxie eine der Hauptursachen für ein schlechtes neonatales Outcome ist. Hierfür wurden zehn Schaffeten (n=10) in einem Gestationsalter zwischen 108 und 130 Tagen untersucht. Die akute Hypoxie wurde durch die Reduktion des Sauerstoffgehalts in der Isofluran in O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (2:1) gemischten Beatmungsluft des Muttertiers induziert und konstant bei ca. 75% gehalten. Es wurden sowohl unter normoxischen als auch unter hypoxischen Bedingungen Doppler-Ultraschall-Untersuchungen vorgenommen sowie Cordocentesen zum Erhalt der fetalen Blutproben für die Blutgasanalyse durchgeführt. Das Herzminutenvolumen und die plazentare Fraktion des Herzminutenvolumens wurden berechnet sowie Doppler-Parameter des Ductus venosus sowie der Nabelschnurgefäße erhoben und ausgewertet.

Der fetale pO<sub>2</sub> sank unter hypoxischen Bedingungen von 47,1 (36,2; 56,7) auf 20,3 (11; 25,3) mm Hg (p=0,003 (Median, 95% CI)). Auch der fetale pH [7,26 (7,19; 7,35) vs. 6,98 (6,78; 7,11) p=0,001] sowie der fetale Basenüberschuss (BE) [-0,8 (-4,4; 2,5) vs. -16,8 (-20,8; -8,0) p=0,002] waren signifikant reduziert. Die DV/UV Fraktion stieg unter hypoxischen Bedingungen von 15,3 % (11,5; 19,8) auf 51,1 % (35,9; 62,1) (p=0,0001) an. Das Blutflussvolumen durch den DV stieg unter Hypoxie von 58,9 (45,3; 89,8) ml/min auf 120,4 (85,8; 160,2) ml/min (p=0,01) an. Das Blutflussvolumen der V. umbilicalis reduzierte sich hingegen um fast die Hälfte (p=0,003). Das Herzminutenvolumen, gemessen als aus Rechtsherz- und Linksherzschlagvolumen addiertes und mit der fetalen Herzfrequenz multipliziertes kombiniertes Herzminutenvolumen, sank unter der akuten Hypoxie signifikant von 1228,1 (1024,3; 1686,4) auf 987,8 (834; 1261) ml/min (p=0,008) ab. Auch der plazentare Anteil des Herzzeitvolumens ( $\left(\frac{UV}{CCO}\right) \times 100$ ) [31,5 % (26; 42,1) vs. 26,9 % (20,6; 29,3)] sowie der Verhältniswert zwischen Rechts- und Linksherzschlagvolumen (R/L ratio) [1,75 (1,51; 2,19) vs. 1,33 (1,14; 1,61), p=0,02] waren während der hypoxischen Phase deutlich reduziert.

Die fetale Leber wurde unter der Hypoxie signifikant weniger durch das Blut der V. umbilicalis versorgt (p=0,004).

Das fetale Herz ist in der Lage, während akuter hypoxischer Phasen suffizient zu arbeiten und das Überleben des Feten in dieser Phase, z. B. in der Austreibungsphase knapp vor der Geburt zu sichern.

Tchirikov, Miriam: Untersuchung des Herzminutenvolumens und seine Veränderung während der akuten Hypoxie am Schafmodell, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2014

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

### Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

- 1. Einleitung**
- 2. Zielsetzung**
- 3. Methode und Durchführung**
  - 3.1 Grundlagen der Dopplersonographie
  - 3.2 Vor der Untersuchung
  - 3.3 Prämedikation
  - 3.4 Anästhesie und endotracheale Intubation
  - 3.5 Beatmung
  - 3.6 Doppler-Ultraschall-Untersuchung unter normoxischen Bedingungen
    - 3.6.1 Messung des Herzschlagvolumens (R-CO des Truncus pulmonalis und L-Co der Aorta ascendens) und des kombinierten Herzschlagvolumens (CCO) sowie Berechnung des Herzminutenvolumens
    - 3.6.2 Messung der Blutflussgeschwindigkeit durch den Ductus venosus und durch die V. umbilicalis sowie Berechnung derer Blutflussvolumina
  - 3.7 Cordocentese unter normoxischen Bedingungen und fetale Blutgasanalyse
  - 3.8 Einstellung der maternalen Hypoxie zum Erreichen einer akuten fetalen Hypoxie
  - 3.9 Doppler-Ultraschall-Untersuchungen und Cordocentese unter hypoxischen (maternale O<sub>2</sub>-Sättigung ~ 75%) Bedingungen
  - 3.10 Narkoseausleitung und Extubation
  - 3.11 Allgemeine Datenauswertung
- 4. Ergebnisse**

- 4.1 Machbarkeit der Studie
- 4.2 Auswertung der mittels Cordocentese erhobenen fetalen Blutgasparameter
- 4.3 Auswertung der erhobenen Doppler-Parameter
- 4.3.1. Auswertung der unter der akuten fetalen Hypoxie aufgetretenen Veränderung des Herzschlagvolumens, des kombinierten Herzminutenvolumens und des placentaren Anteils des kombinierten Herzminutenvolumens
- 4.3.2 Auswertung der unter der akuten fetalen Hypoxie aufgetretenen Veränderung des Blutflussvolumens durch den Ductus venosus und die V. umbilicalis

**5. Diskussion**

**6. Zusammenfassung**

**7. Literaturverzeichnis**

**8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

**9. Thesen**

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Danksagung

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
A2-Rezeptoren	Adenosinrezeptoren
Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
BE	base excess, Basenüberschuss
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCO	combined cardiac output, Herzminutenvolumen
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CO	cardiac output, Herzschlagvolumen
cCTG	Computer-CTG
CTG	Kardiotokogramm
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
d.h.	das heißt
DV	Ductus venosus
et al.	und andere
etc.	et cetera

evtl.	eventuell
g	Gramm
GA	gestational age, Schwangerschaftsalter
Hz	Hertz
i.e.	id est
i.m.	intramuskulär
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
L	links
max.	maximal
MBU	Mikroblutuntersuchung
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
MHz	Megahertz
ml min <sup>-1</sup>	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule = 1 Torr, Maßeinheit des Druckes
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PaO <sub>2</sub>	Partialdruck des Sauerstoffes
pH	Maß für sauren/basischen Charakter einer wässrigen Lösung

PI	Pulsatilitätsindex
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung des Blutes
R	rechts
resp.	Respektive
s	Sekunde
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
UV	Vena umbilicalis (Nabelschnurvene)
V.	Vena
Vs	versus
z. B.	zum Beispiel
3D / 4D	drei- bzw- vierdimensional

## **1. Einleitung**

Die fetale Hypoxie ist eine der Ursachen für ein schlechtes neonatales Outcome. Sowohl die Morbidität als auch die Mortalität sind erhöht. Die Inzidenz neurologischer Erkrankungen Neugeborener sowie die Sterblichkeitsrate am Termin geborener Kinder mit einem umbilikalvenösen pH-Wert  $< 7,0$  liegt bei 23,1 %. Der Anteil der zerebraler Handicaps, der mit einer während der Geburt (intrapartum) auftretenden Ischämie des Gehirns einhergeht, liegt bei 14,5 % [1, 2].

Zirka 40 % des gesamten Herzminutenvolumens beider Ventrikel (combined cardiac output = CCO) passiert die Plazenta [3, 4, 5]. Unter normoxischen Bedingungen versorgen jedoch lediglich ca. 3,2 % des CCO das fetale Myocard, 2,5 % das Gehirn und 0,21 % die fetalen Nebennieren. Unter der akuten Hypoxie steigt in Studien am fetalen Schaf der prozentuale Anteil des CCO zur Versorgung dieser Organe signifikant an: so versorgen ca. 9 % des CCO das Myokard, 3,5 % das fetale Gehirn und 0,43 % die Nebennieren [5]. Die fetale Lunge wird unter hypoxischen Bedingungen schlechter versorgt als unter normoxischen; der prozentuale Anteil des CCO sinkt hier von ca. 6,5 % auf 3,6 % des CCO [5]. Hypoxie, Azidämie und vasoaktive Substanzen, die die Gefäße und deren Widerstände regulieren, beeinflussen die Verteilung des Herzminutenvolumens und führen zu einer arteriellen und dann venösen Zentralisation (Blutflussvolumenumverteilung).

Die zerebrale Durchblutung erhöht sich überwiegend durch die Ausschüttung von (endogenem) Adenosin und dessen vasodilatierende Wirkung über die A<sub>2</sub>-Rezeptoren der zerebralen Arterien (brain sparing effect), während gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch des fetalen Gehirns über die Adenosinwirkung an den A<sub>1</sub>-Rezeptoren runterreguliert wird. Andere Mediatoren der Gefäßdilatation im Gehirn sind CO<sub>2</sub>, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Stickstoff und cGMP. Die Hypoxie führt zu einer Erhöhung der Konzentration von hypophysärer Adenylatcyclase-aktivierten Peptiden, die zu einer Ausschüttung von Opioiden im Gehirn führen und dadurch zu einer Gefäßdilatation [6].

Auch die myokardiale Durchblutung nimmt unter der fetalen Hypoxie zu [7].



Fällt der fetale  $pO_2$  um mehr als 6 mmHg, wird über die Aktivierung der hypophysär-adrenalen Achse ACTH (adrenocorticotropes Hormon) aus dem vorderen Hypophysenlappen sowie Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet [8]. Gleichzeitig führt die Hypoxie zu einer Aktivierung der sympathoadrenomedullären Achse, was zur Sekretion von Katecholaminen in den fetalen Kreislauf führt. Der Anstieg der Katecholaminkonzentration im fetalen Blut ist für die Mechanismen der peripheren Vasokonstriktionen sowie glucogenen Wirkungen während der fetalen Hypoxie mitverantwortlich. Letztere sind vor allem die fetale Hyperglykämie, die aus der Verringerung des Glucoseverbrauchs und der ansteigenden Glucoseproduktion aus dem Glykogen des Feten während der akuten Hypoxie entsteht [9].

Weiterhin kommt es durch den anaeroben Metabolismus der Glucose in den peripheren fetalen Organen zur Lactatazidose [9]. Der Nachweis des Vorliegens einer akuten fetalen Hypoxie ist durch Bestimmung der Parameter in der Blutgasanalyse durch direkte Abnahme fetalen Blutes möglich.

Die fetalen afferenten Lebergefäße reagieren auf die Katecholamine mit einer Vasokonstriktion, wodurch die fetale Leberperfusion deutlich abnimmt [5, 10]. Im Gegensatz hierzu reagiert der Ductus venosus kaum auf die Katecholamine, da dieser auch weniger glatte Muskulatur und Adrenozeptoren enthält. Kilavuz und Vetter (1999) zeigten, dass dahingegen die arterielle Versorgung der fetalen Leber über die A. hepatica bei der Plazentainsuffizienz anstieg [11].

Durch die Kontraktion der afferenten Lebergefäße könnte sich viel eher der äußere Durchmesser des Ductus venosus leicht vergrößern, was dazu führt, dass durch diesen ein größeres Blutflussvolumen während der Hypoxie fließt [8, 12, 13, 14]. Edelstone und Rudolph (1979) konnten mittels radioaktiv markierter Mikrosphären beweisen, dass unter der akuten Hypoxie das umbilikale Blut über den Ductus venosus bevorzugt in das fetale Gehirn und Herz geleitet wird [15].

Die am besten geeignete Methode zur Messung des Ausmaßes der fetalen Hypoxie wäre eine direkte Messung der Blutgase durch Gewinnung des fetalen Blutes (Blutgasanalyse: pH,  $pO_2$ ,  $pCO_2$  und Basenüberschuss (BE)).

Antenatal, d.h. vorgeburtlich, kann mit Hilfe der Cordocentese (ultraschallgesteuerte Punktion der Nabelschnurvene mittels einer 22 Gauge Nadel (Durchmesser 0,7 mm)) das fetale Blut gewonnen und für die Bestimmung der Blutgase zum Nachweis einer Hypoxie verwendet werden. Allerdings ist dieser invasive Eingriff mit erheblichen Risiken für das Ungeborene

verbunden und kann mit bis zu einem Prozent Risiko eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) einhergehen [16]. Risiken für die Schwangere bestehen in der durch die Nadel verursachten Schäden an der amnialen Membran, wodurch das Risiko eines vorzeitigen Blasensprunges und vorzeitiger Wehen erhöht ist. Weiterhin erleidet die Schwangere bei diesem Eingriff Schmerzen durch die Punktion.

Für die Durchführung eines solchen Eingriffes ist es unerlässlich, hoch spezialisierte Geräte einzusetzen und fachlich kompetente Ärzte mit einer mehrjährigen Erfahrung in der invasiven Pränataldiagnostik aufzusuchen. Da nicht jedes Zentrum und auch nicht jeder Arzt diese Bedingungen erfüllen kann, führt dies und die o.g. Risiken der Methode bis heute zur Limitierung dieser.

Während der Geburt ist es möglich, eine Mikroblutuntersuchung (MBU) durchzuführen, wobei dem Fetus kapilläres Blut aus dem Kopf zur Bestimmung der Blutgase abgenommen wird. Hierdurch kann eine Hypoxie unter der Geburt durch den direkten Zugang invasiv nachgewiesen werden [17].

Die hier vorgelegte Arbeit befasste sich allerdings nicht mit dem Zeitraum während der Geburt.

Die Methode der Ableitung der fetalen Sauerstoffsättigung durch Anbringen einer Sättigungssonde an der Wange des Ungeborenen konnte sich nicht durchsetzen. Das Hauptproblem dieser Methode war, dass die Sonde am Kind keine Fixierung hatte. Aus diesem Grund war die gemessene Sauerstoffsättigung nicht verlässlich: ein eventueller registrierter Sättigungsabfall unter der Geburt könnte entweder durch eine Hypoxie oder aber durch einen Kontaktfehler der Sonde mit dem Fetus verursacht sein, was erhebliche klinische und juristische Konsequenzen nach sich ziehen könnte.

Ansonsten gibt es sowohl antenatal als auch während der Geburt nur indirekte Methoden zur Evaluierung einer fetalen Hypoxie. Die am weitesten verbreitete Methode ist das Cardiotokogramm (CTG = Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz und Kontraktionen des Uterus). Veränderungen im CTG wie Dezelerationen und Reduktion der Variabilität der fetalen Herzfrequenz könnten Zeichen des Vorliegens einer Hypoxie sein, wobei die Spezifität und Sensitivität dieser extrem verbreiteten Methode für die Früherkennung der fetalen Hypoxie vor der Geburt relativ niedrig ist [18].

Eine Veränderung des Blutflussprofils in den arteriellen und auch venösen fetalen Gefäßen während der akuten und chronischen Hypoxie kann mit Hilfe des Doppler-Ultraschalls detektiert werden. Zu diesen Veränderungen gehören unter anderem Null- und reversed flow in der Arteria umbilicalis, Reduktion des Pulsatilitätsindex [ $PI = (S-D)/\text{mean} \rightarrow \text{maximale systolische minus maximale enddiastolische Dopplerfrequenz geteilt durch mittlere Blutflussgeschwindigkeit}$ ] in den Zerebralgefäßen (Arteria cerebri media), den sogenannten „brain sparing effect“, fetale arterielle und später auch venöse Zentralisation. Als Zeichen der Herzdekomensation treten Null- und reversed flow im Ductus venosus auf, da das Preload des fetalen Herzens erhöht ist.

Die Bestimmung der relativen Indices wie zum Beispiel der Pulsatilitätsindex erfolgt winkelunabhängig, sodass sich diese Methode in der klinischen Praxis bis heute wegen der Leichtigkeit der Handhabung weit verbreitet hat. Allerdings liefern diese Indices nur wenige Informationen über die tatsächliche Versorgung der vital überlebenswichtigen fetalen Organe wie Herz, Gehirn, Plazenta usw. und das absolute Ausmaß der Blutflussumverteilung.

Ein aktuelles und bekanntes Problem in der Pränatalmedizin ist, dass die relativen Parameter zum Beispiel bei der ausgeprägten fetalen Wachstumsretardierung (IUGR = intrauterine growth restriction) aufgrund der Plazentainsuffizienz keine Aussage über den optimalen Zeitpunkt liefern, wann diese Schwangerschaft beendet werden soll, um einen intrauterinen Fruchttod zu vermeiden, aber dem Ungeborenen auch nicht durch eine zu frühzeitige Entbindung (zusätzlich) zu schaden. Die multizentrische, prospektiv randomisierte TRUFFLE-study befasste sich mit diesem Thema [19]. In dieser Studie wurde lediglich die Ausprägung der Profilveränderung im Ductus venosus und die der Kurzzeitvariationen im Computer-CTG (cCTG) berücksichtigt.

Die modernen Ultraschallgeräte bieten heutzutage die Möglichkeit, das Blutflussvolumen in den Gefäßen sowie auch das Herzminutenvolumen relativ genau zu messen. Der Vorteil der Verwendung der Doppler-Ultraschall-Methode liegt in der Nichtinvasivität im Gegensatz zu anderen Methoden. Somit untersteht diese Methode einer hohen klinischen Relevanz mit dem geringsten Risiko für Mutter und Kind sowie einer hohen wissenschaftlichen Validität auf Grund der guten Durchführbarkeit.

Doppler-Ultraschall-Messungen der Blutflussgeschwindigkeit sind generell winkelabhängig; um zuverlässige Messungen zu erreichen, muss die Ultraschallsonde direkt parallel zum Gefäß gehalten werden. Kleinere Abweichungen können bei der Berechnung durch

mathematische Winkelkorrektur als Cosinus  $\alpha$  von  $<30^\circ$  korrigiert werden. Wiederholte Messungen nach dem Maximum-Prinzip sind oft notwendig, um die Genauigkeit der Messung zu verbessern [20].

Das mit dem Doppler-Ultraschall gemessene Blutflussvolumen des Herzens (gemessen als Herzminutenvolumen = Schlagvolumen x Herzfrequenz pro Minute) ist abhängig von der Bestimmung des inneren Durchmessers der Ausführungstrakte, distal der Aorten- bzw. Pulmonalklappe, und der Blutflussgeschwindigkeit durch die jeweiligen [21, 22].

Mit Hilfe des 3D- und 4D-Ultraschalls ist es möglich, das absolute ventrikuläre Volumen und dessen Änderung während der Herzkontraktion zu messen [23]. Hierfür wird das ventrikuläre Volumen während der Systole und Diastole automatisch berechnet [24].

Die vorliegende Arbeit ist dem Problem gewidmet, die Blutflussumverteilung und vor allem das Herzminutenvolumen und dessen prozentualen placentaren Anteil an Feten mit akuter Hypoxie mit Hilfe der modernen Doppler-Ultraschallgeräte am Schafmodell zu messen.

## 2. Zielsetzung

Das Ziel der Studie, die dieser vorgelegten Arbeit zugrunde liegt, bestand aus der Messung des Herzminutenvolumens und dessen Veränderung sowie der Blutflussumverteilung in der fetalen Leber mittels Doppler-Ultraschall nach einer maternalen, instrumentell eingestellten Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung von ~ 75% am fetalen Schafmodell zur möglichen Anwendung in der klinischen Praxis zur Früherkennung drohender fetaler Asphyxie.

1. Etablierung einer reproduzierbaren Methode zur Einstellung der akuten fetalen Hypoxie.
2. Anwendung einer mikroinvasiven ultraschallgesteuerten Methode (Cordocentese) zur Gewinnung fetaler Blutproben zur Bestimmung der Blutgasparameter am Schafmodell.
3. Messung des umbilikalen Blutflussvolumens und dessen Umverteilung in der fetalen Leber vor und während der akuten Hypoxie mittels Doppler-Ultraschall.
4. Messung des fetalen Herzminutenvolumens, des Herzschlagvolumens beider Ventrikel und deren Reaktion auf die akute Hypoxie mittels Doppler-Ultraschall..
5. Messung der Rechts- und Linksherz-Schlagvolumina, deren Quotient sowohl vor als auch während der Hypoxie und deren Veränderungen als Reaktion auf die akute Hypoxie.
6. Berechnung des prozentualen plazentaren Anteils des Herzminutenvolumens vor und während der akuten Hypoxie.

### **3. Methode und Durchführung**

Unsere klinisch-experimentelle Studie wurde durch den Ausschuss für tierexperimentelle Studien geprüft und überwacht sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell gefördert (Antrag TCH 2/4-1)

Für die vorliegende Arbeit, die bereits 2010 unter *Tchirikov M, Strohner M und Scholz A. Cardiac output and blood flow volume redistribution during acute maternal hypoxia in fetal sheep. J. Perinat. Med. 38 (2010) 387-392 [25]* veröffentlicht wurde, sind zehn Schaffeten in einem Gestationsalter zwischen 108 und 130 Tagen unter normoxischen sowie unter hypoxischen Bedingungen untersucht worden. Die durchschnittliche, d.h. normale Schwangerschaftsdauer eines Schafes liegt bei 145 Tagen. Die Schaffeten wurden zuerst unter normoxischen und direkt in derselben Untersuchungssequenz unter hypoxischen Bedingungen untersucht.

#### **3.1 Grundlagen der Dopplersonographie [26, 27]**

Der Doppler-Effekt wurde 1842 von Christian Johann Doppler entdeckt und beschrieben. Eine bekannte Frequenz, die in der Regel zwischen 1 MHz und 10 MHz liegt, wird von der Dopplersonde, die Kristalle enthält, ausgesandt und von den festen Bestandteilen des strömenden Blutes (Erythrozyten) reflektiert. Durch die Bewegung der Teilchen mit dem strömenden Blut kommt es hierbei zu einer Frequenzverschiebung, die im hörbaren Bereich zwischen 80 und 5000 Hz liegt und je nach Blutflussrichtung kleiner oder größer als die ausgesandte Frequenz ist [26].

Berechnung der Frequenzverschiebung:

$$\Delta F = \frac{v \times 2 \times F_a \times \cos\beta}{c}$$

$\Delta F$	Frequenzverschiebung = Differenz zwischen ausgesandter ( $F_a$ ) und reflektierter Ultraschallfrequenz
$v$	Blutströmungsgeschwindigkeit
$F_a$	ausgesandte Ultraschallfrequenz
$\beta$	Einfallswinkel des ausgesandten Ultraschalls zur Gefäßachse
$c$	Geschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe

Somit lässt sich die Frequenzverschiebung optisch (Dopplerprofil) und akustisch darstellen.

Mit der „continuous-wave“ Dopplertechnik (cw-Doppler) können Blutflussgeschwindigkeiten aus unterschiedlich tiefen Gefäßgebieten erhalten werden. Dadurch, dass die in der Dopplersonde enthaltenen Kristalle, die die Schallfrequenz senden und empfangen zwar getrennt voneinander aufzeichnen, dieses jedoch gleichzeitig tun, ist eine genaue Tiefenselektion, i.e. Einstellung eines spezifischen Messbereiches des Gefäßareals nicht möglich.

Letzteres ist erst mit Weiterentwicklung der Dopplertechnik hin zum pulsed-waved Doppler (pw-Doppler) mit synchroner Darstellung des Real-time-B-Bildes (Duplexverfahren) ermöglicht worden. Hierbei wird ein und derselbe Kristall zum Senden und Empfangen der Schallwellen in der Dopplersonde verwendet. Zwischen den einzelnen ausgesendeten Schallpulsen einer Pulsrepetitionsfrequenz von 2-8 kHz wird das Schallecho, d.h. die reflektierten Schallwellen empfangen.

Der Vorteil dieser Technik ist, dass durch die Kombination des Dopplers mit dem B-Bild und der Einstellung bestimmter Empfangszeiten ein Dopplerfenster, das „sample volume“, in einer definierten Tiefe eingestellt und somit gezielt das zu untersuchende Gefäß selektiert und dessen Blutflussgeschwindigkeit aufgezeichnet werden kann.

Die neuen, modernen Doppler-Ultraschallgeräte arbeiten mit der farbkodierten Dopplersonographie. Hierbei ermöglicht die Farbkodierung eine Visualisierung der Strömungsrichtung im Gefäß sowie die Geschwindigkeitsverteilung im B-Bild. So ist es möglich, einzelne Gefäße zu identifizieren, da sie ein spezifisches Farbprofil aufweisen, sowie auch kleinere Gefäße aufzufinden [27].

### **3.2 Vor der Untersuchung**

Vor jeder Untersuchung wurde das Muttertier für 24 Stunden nüchtern gelassen, d.h. es bekam keinen Zugang zu Futter, jedoch jederzeit zu Wasser. Am Untersuchungstag vor der Prämedikation wurde das Schaf gewogen, um die nachfolgend applizierten Medikamente gewichtsadaptiert zu verabreichen. Ein durchschnittliches schwangeres Schaf wiegt in diesem Gestationsalter (GA) ca. 50 kg.

### **3.3 Prämedikation**

Am Untersuchungstag wurde das Muttertier zuerst von den anderen Tieren separiert und mit 0,25 mg/kg Körpergewicht Xylazin intramuskulär (i.m.) (Rompun<sup>®</sup>, BayerVital, Leverkusen, Deutschland) prämediziert. Weiterhin verabreichten wir dem Tier 0,5 mg Atropinsulfat i.m. (Atropinsulfat Braun<sup>®</sup>, B. Braun, Melsungen, Deutschland).

Das Schaf wurde in Seitenlage zur Vermeidung einer venösen Kompression (V. cava – Kompressionssyndrom) auf einer Untersuchungsfläche platziert und die V. jugularis am Hals des Tieres für das Legen eines Venenverweilkatheters (Braunüle<sup>®</sup>, B. Braun, Melsungen, Deutschland) präpariert. Hierfür wurde der Hals des Tieres rasiert (Einmalrasierer) und die Einstichstelle desinfiziert sowie die Vene unterhalb des Mauls des Tieres gestaut.



### **3.4 Anästhesie und endotracheale Intubation**

Nach erfolgreichem Platzieren des Venenverweilkatheters wurden 1,0 g Barbiturat (Trapanal<sup>®</sup>, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) intravenös (i.v.) sowie zur perioperativen antibiotischen Prophylaxe 750 mg Cefuroxim als „single shot“ appliziert.

Daraufhin konnte das Tier für die Dauer der Intubation in Rückenlage gebracht und an den Beinen fixiert werden. Alle Tiere wurden mittels direkter Laryngoskopie mit Verwendung eines Laryngoskopes zur direkten Darstellung der Glottis mit überstrecktem Hals (modifizierte „Jackson-Position“; bei den Schafen haben wir wegen der Länge des Halses und der ansonsten erschwerten Überstreckung des Halses den Kopf des Tieres zur Intubation nicht hochgelagert) mit einem 8 mm durchmessenden Endotrachealtubus intubiert. Nach erfolgreicher Intubation und Befüllen des Ballons („Cuff“) mit (ca. 20 ml) Luft über einen am Endotrachealtubus befestigten Schlauch mit einem Ventil zur Vermeidung von Luftleckagen und Aspiration von Magensaft während der Narkose [28] konnten die Tiere entweder in Rechts- oder Linksseitenlage auf einer Wärmematte, die auf 39° Celsius eingestellt war, auf dem Operationstisch ausgerichtet werden.



**Abb. 1:** Anästhesie-Equipment



**Abb. 2:** Intubiertes und auf der Wärmematte gelagertes Mutterschaf

### **3.5 Beatmung**

Die kontinuierliche Beatmung des Tieres und Inhalationsanästhesie erfolgte mit 1,0-1,5 % Isofluran (Forene<sup>®</sup>, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) in Sauerstoff (O<sub>2</sub>) / Stickstoffdioxid (N<sub>2</sub>O, i.e. Lachgas) im Verhältnis 2:1. Ein Pulsoximeter (Datex Ohmeda 3770 Oximeter) wurde an einem Ohr des Tieres angebracht, um die mütterliche Sauerstoffsättigung des Blutes während der gesamten Untersuchung kontinuierlich zu überwachen und darüber hinaus bei den Untersuchungen unter Hypoxie diese eindeutig anhand des Wertes für die maternale Sauerstoffsättigung feststellen zu können (pO<sub>2</sub> ~ 75%).

### **3.6 Doppler-Ultraschall-Untersuchung unter normoxischen Bedingungen**

Auf die Intubation erfolgte die Rasur des Bauches des Muttertieres (Abb. 3) mit einem Einmalrasierer, um das Areal für die erste Doppler-Ultraschall-Untersuchung zur Erhebung der Doppler-Parameter der Aorta ascendens, des Truncus pulmonalis, des Ductus venosus sowie der V. umbilicalis und der A. umbilicalis unter normoxischen Bedingungen vorzubereiten.



**Abb. 3:** Rasiertes gelagertes und in Rückenlage fixiertes Schaf vor Operationsbeginn

Alle Doppler-Ultraschall-Untersuchungen wurden mit modernen, farbkodierten Doppler-Ultraschallgeräten [GE LOGIQ 9 (General Electric, Milwaukee, WI, USA) oder Philips iU 22



(Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg, Deutschland)] zur tiefen- und ortsselektiven Aufzeichnung von Blutflussgeschwindigkeiten durchgeführt. Wir verwendeten für die Untersuchungen eine konvexe 7,5 Megahertz (MHz) Dopplersonde (siehe auch Abb. 2).

Mindestens drei aufeinanderfolgende gleichförmige Dopplerkurven des untersuchten Gefäßes mit der höchsten Durchflussgeschwindigkeit durch dieses und einem klaren Aufzeichnungssignal wurden aufgenommen und daraus automatisch durch das verwendete Gerät die Mittelwerte berechnet.

### **3.6.1 Messung des Herzschlagvolumens (R-CO des Truncus pulmonalis und L-CO der Aorta ascendens) und des kombinierten Herzschlagvolumens (CCO) sowie Berechnung des Herzminutenvolumens**

Für das aus dem Herzschlagvolumen der beiden Ventrikel multipliziert mit der fetalen Herzfrequenz kombinierte Herzminutenvolumen (combined cardiac output, CCO) wurde der innere Durchmesser knapp distal des Aortenklappenrings in der Längsachse des linken fetalen Herzens während der Systole sowie der innere Durchmesser des Truncus pulmonalis knapp distal der Pulmonalklappe im Transversalschnitt des fetalen Thorax während der Systole gemessen [22].

Der Untersuchungswinkel während des Doppler-Ultraschalls wurde, der Empfehlung der „*American Society of Echocardiography*“ folgend,  $<20^\circ$  gehalten [29].

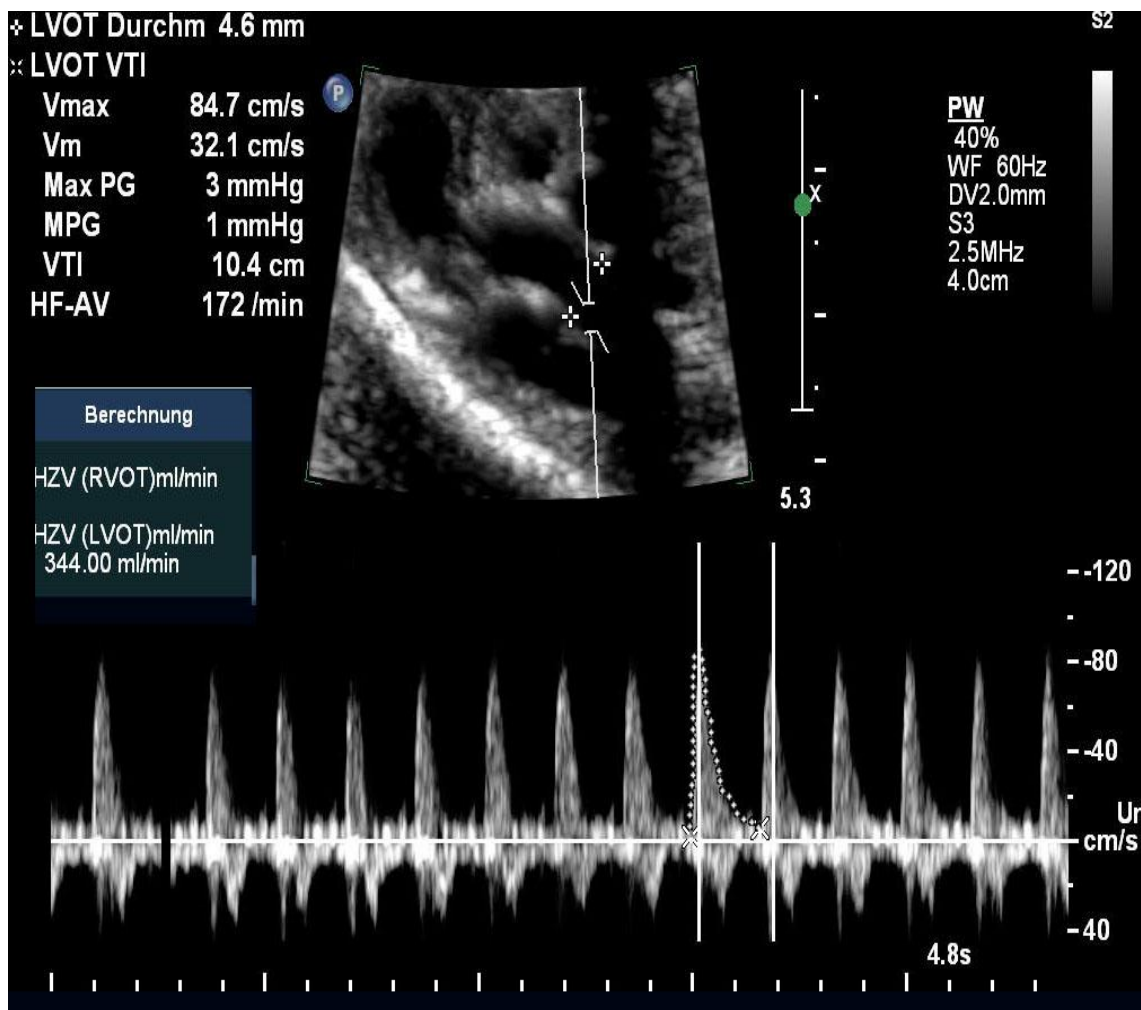
Das „sample volume“ beschreibt das vom Untersucher festgelegte Areal, d.h. das Dopplerfenster, im Bereich dessen die Blutflussgeschwindigkeit mit der pulsed-waved Doppler-Methode gemessen und das Blutflussprofil des untersuchten Gefäßes erstellt wird.

Hierbei wird, entsprechend der *AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe* „Standards in der Perinatalmedizin – Dopplersonographie in der Schwangerschaft“ aus dem Jahr 2012 das Dopplerfenster gefäßabdeckend platziert [26]. Eine Ausnahme stellt das fetale Herz dar; hier wird das Dopplerfenster mit einer Größe von 2-3 mm in der axialen Ausdehnung verwendet.

So haben wir bei der Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta ascendens (Abb. 4) bzw. im Truncus pulmonalis (Abb. 5) das „sample volume“ auf die Größe von zwei bis drei

Millimeter (mm) (siehe Abb. 4 und 5 „sample volume“) und den Filter bei 100-200 Hertz (Hz) eingestellt, um Artefakte nicht in die Messung einzubeziehen. Die Berechnung des Herzschlagvolumens wurde aus dem Zeitgeschwindigkeitsintegral (time velocity integral; i.e. Fläche unter der maximalen Hüllkurve zur Abschätzung des in einer bestimmten Zeit mit einer bestimmten Geschwindigkeit durch das Gefäß fließenden Blutflusses) und dem Gefäßdurchmesser kalkuliert.

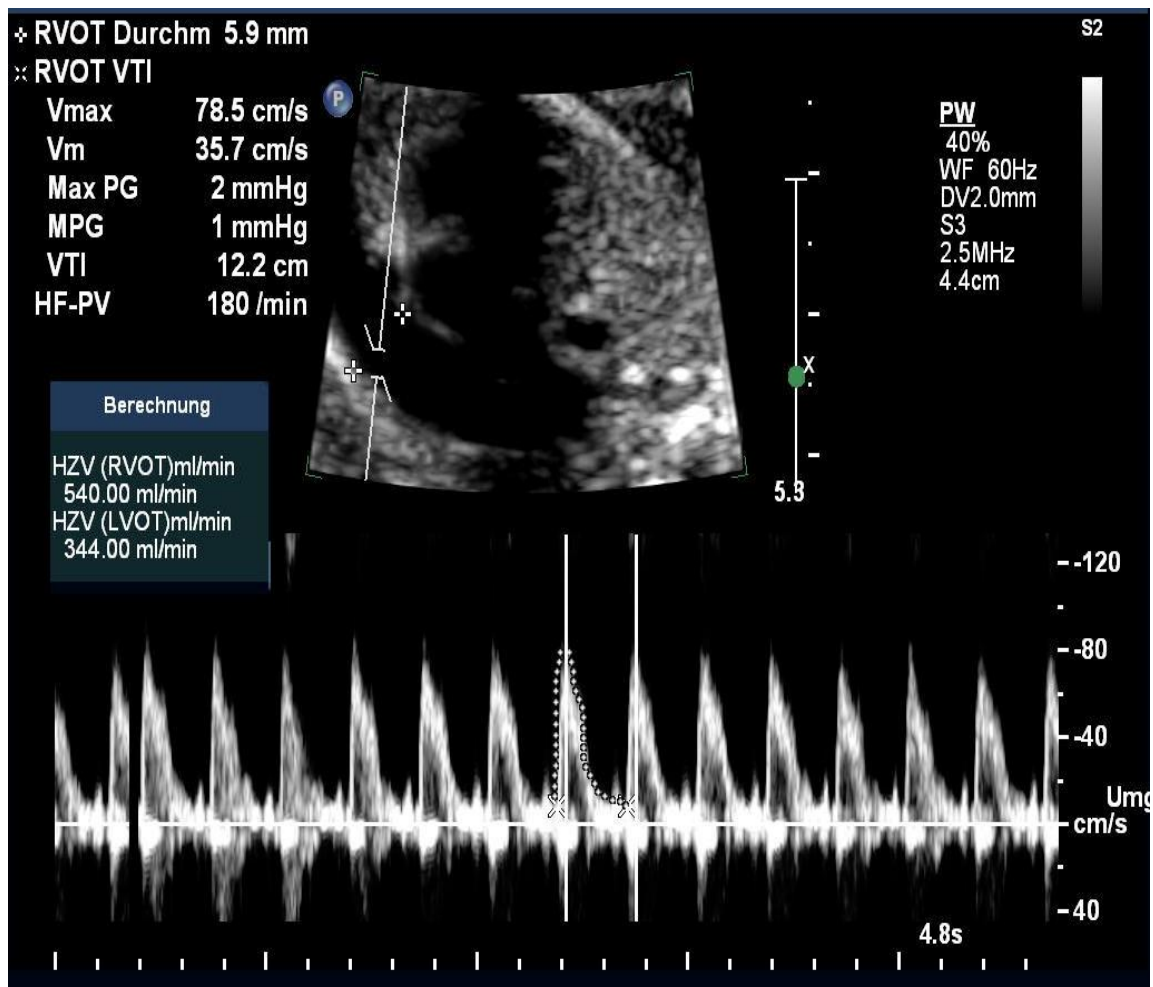
Das Dopplerfenster („sample volume“) wurde genau an der Stelle des Gefäßes platziert, an der vorher der innere Durchmesser desselben im Real-time-B-Bild gemessen wurde.



**Abb. 4:** Messung des Linksherz-Schlagvolumens in der Aorta ascendens

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

Durchm. = innerer Durchmesser des Aortenklappenringes (mm), Vmax = maximale Blutflussgeschwindigkeit im Bereich des Aortenklappenringes (cm/s), Vmean = mittlere Blutflussgeschwindigkeit, Max PG = maximaler Druckgradient (mmHg), VTI = Geschwindigkeitszeitintegral, HF-AV = durchschnittliche fetale Herzfrequenz (SpM), HZV = Linksherz-Schlagvolumen (ml/min)



**Abb. 5:** Messung des Rechtsherz-Schlagvolumens im Truncus pulmonalis

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

Durchm. = innerer Durchmesser der Pulmonalklappe (mm), Vmax = maximale Blutflussgeschwindigkeit im Bereich des Pulmonalklappenringes (cm/s), Vmean = mittlere Blutflussgeschwindigkeit, Max PG = maximaler Druckgradient (mmHg), VTI = Geschwindigkeitszeitintegral, HF-AV = durchschnittliche fetale Herzfrequenz (SpM), HZV = Rechtsherz-Schlagvolumen (ml/min)



Für das Herzschlagvolumen wurden mindestens sieben aufeinanderfolgende gleichförmige Dopplerkurven des untersuchten Gefäßes (Aorta ascendens respektive Truncus pulmonalis) mit der höchsten Durchflussgeschwindigkeit durch dieses und einem einwandfreien Aufzeichnungssignal über die Dopplersonde aufgenommen und ein Zyklus hieraus für die Auswertung ausgesucht.

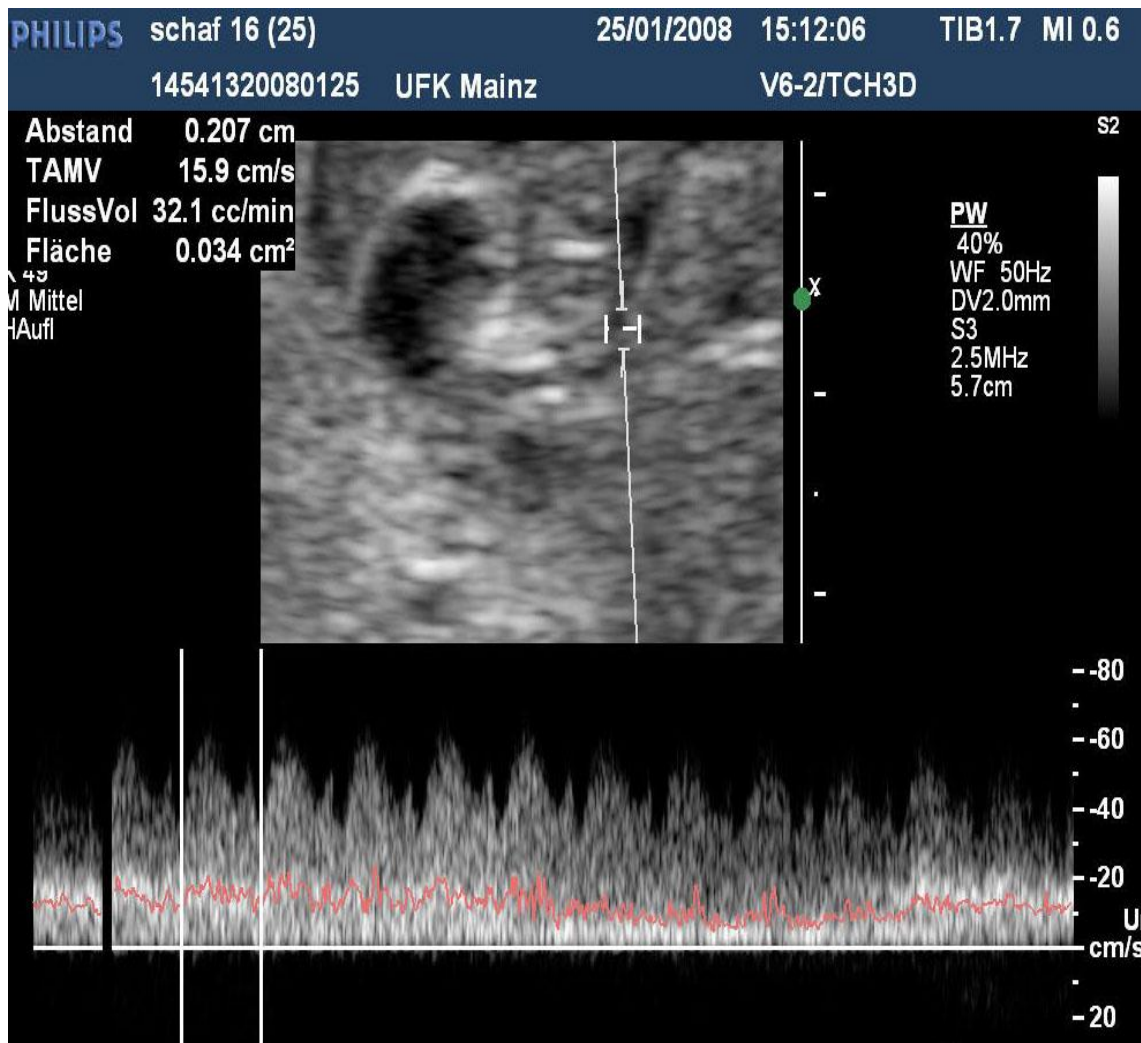
Das ventrikuläre Schlagvolumen wurde durch die Multiplikation des Rechts- und Linksherz-Schlagvolumens mit der fetalen Herzfrequenz (Abb. 4 und 5) berechnet.

Der Verhältniswert (ratio) des Rechtsherz- zum Linksherz-Schlagvolumens sowie das aus den beiden Größen kombinierte Schlagvolumen des fetalen Herzens multipliziert mit der fetalen Herzfrequenz (CCO, i.e. kombiniertes Herzminutenvolumen) wurden berechnet.

### **3.6.2 Messung der Blutflussgeschwindigkeit durch den Ductus venosus und V. umbilicalis sowie Berechnung derer Blutflussvolumina**

Zur Messung des Blutflussvolumens durch den Ductus venosus (DV; Abb. 6 und 7) wurde der innere Durchmesser desselben auf ein Zehntel Millimeter genau im rechten Winkel zum Durchmesser des Gefäßes gemessen. Hierfür müssen die Ultraschallwellen der Sonde senkrecht auf das zu untersuchende Gefäß (im angehaltenen B-Modus ohne Farbdarstellung = Real-time-B-Bild) treffen, um die Genauigkeit der Messung durch die bessere Bilddarstellung zu optimieren. Hiernach wurde die Farbdarstellung des Gerätes eingestellt und der Untersuchungswinkel durch Lageänderung der Sonde zum Gefäß  $<30^\circ$  gehalten, um die winkelabhängige Fehlerquote bei der Doppler-Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeit zu minimieren.

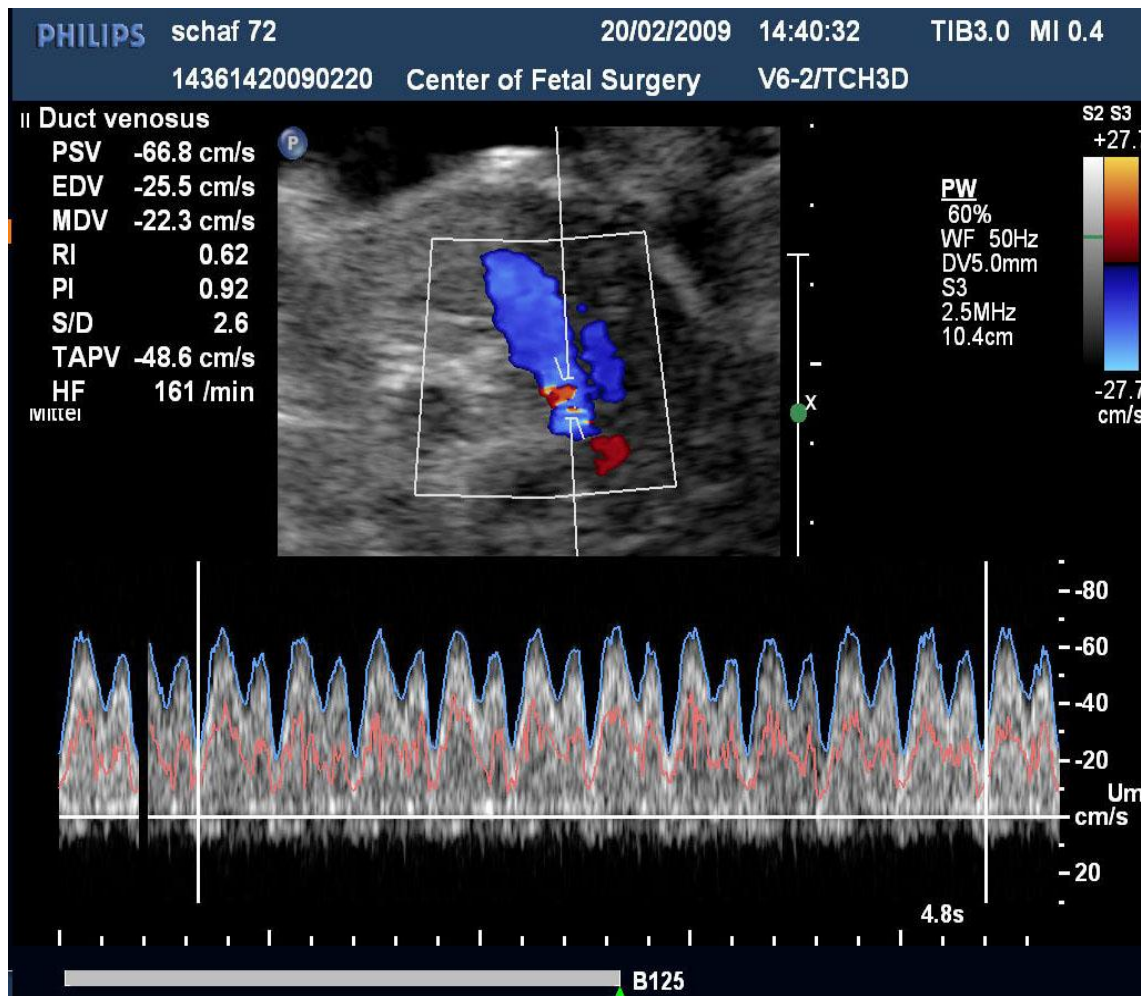
Die Blutflussvolumenrate durch den DV (in  $\text{ml min}^{-1}$ ) im isthmischen Bereich und durch den intraabdominalen Teil der V. umbilicalis (Abb. 8), wurde aus dem Durchmesser des jeweiligen Gefäßes und der intensitätsgewichteten Hüllkurve der mittleren Geschwindigkeit (time-averaged mean velocity;  $UV (\text{ml/min}) = iV_{\text{mean}} \times \pi \times (D/2)^2$ ) nach dem „Maximum-Prinzip“ kalkuliert (Abb. 7 und 8) [20].



**Abb. 6:** Messung des Blutflussvolumens im Ductus venosus

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

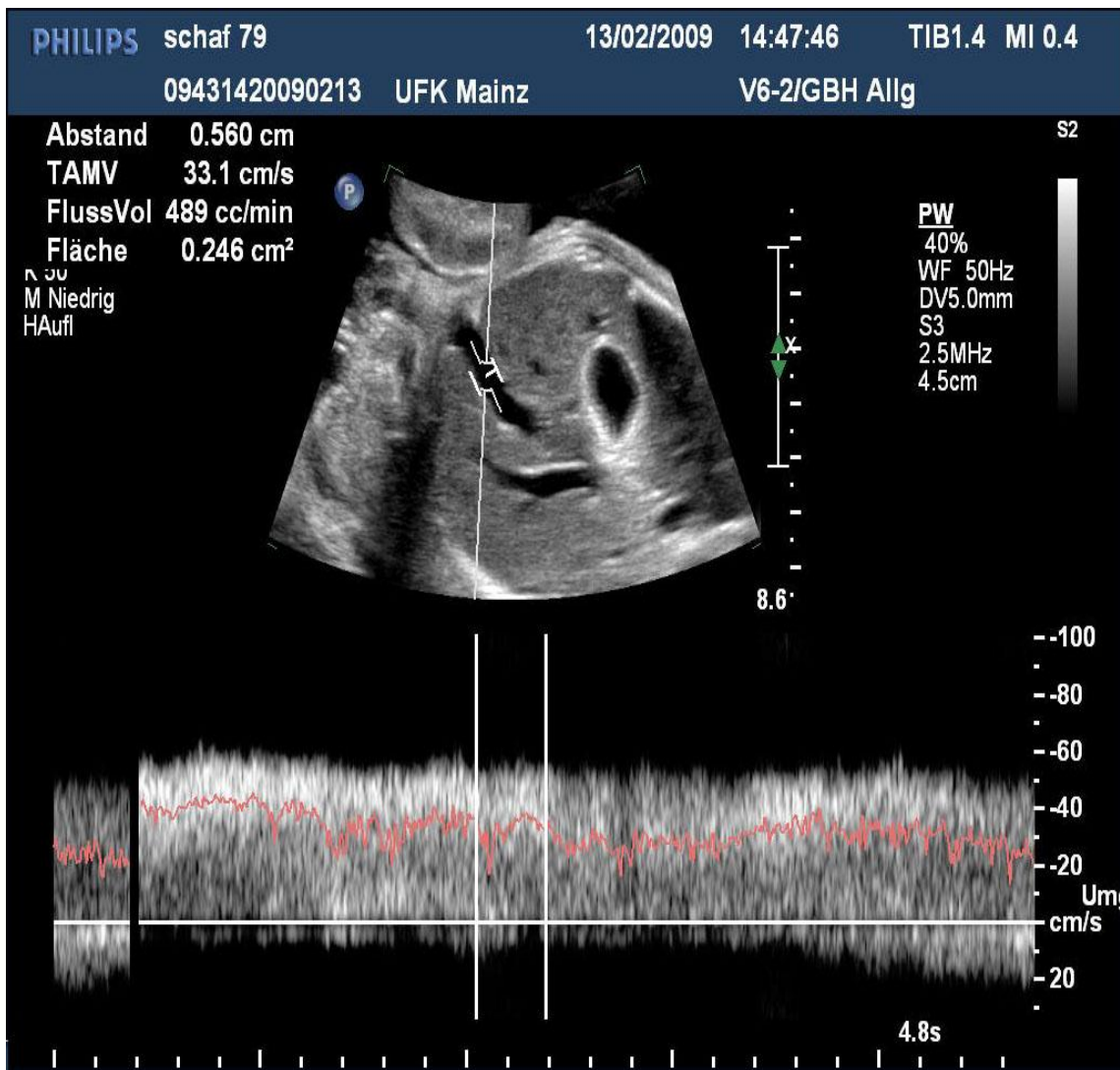
Abstand = Durchmesser des DV im Real-time-B-Bild, TAMV = zeitgewichtete Maximalgeschwindigkeit (cm/s), FlussVol = Blutflussvolumen (ml/min), Fläche = Oberfläche des untersuchten Gefäßabschnittes abgeleitet vom Gefäßdurchmesser des Ductus venosus



**Abb. 7:** Charakteristisches Blutflussprofil im Ductus venosus unter Normoxie

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

PSV = höchste systolische Blutflussgeschwindigkeit (cm/s), EDV = enddiastolische Geschwindigkeit (cm/s), MDV = minimale diastolische Geschwindigkeit (cm/s), RI = resistance index, PI = Pulsatilitätsindex; S/D = Verhältniswert zwischen systolischer und diastolischer Geschwindigkeit, TAPV = zeitgewichtete Höchstgeschwindigkeit (cm/s).



**Abb. 8:** Messung des Blutflussvolumens des intraabdominalen Teils der V. umbilicalis

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

TAMV = zeitgewichtete Maximalgeschwindigkeit (cm/s), FlussVol = Blutflussvolumen (ml/min), Fläche = Oberfläche des untersuchten Gefäßabschnittes abgeleitet vom Gefäßdurchmesser der V. umbilicalis

Zur späteren Datenauswertung wurden alle Doppleruntersuchungen auf CDs gespeichert, als Bilder ausgedruckt sowie der gesamte Untersuchungsvorgang auf einer Videokassette aufgezeichnet.

### **3.7 Cordocentese unter normoxischen Bedingungen und fetale Blutgasanalyse**

Nach den Doppler-Ultraschall-Messungen des Herzminutenvolumens, zusammengesetzt aus dem Rechtsherz- und dem Linksherzschlagvolumen, gemessen distal der Aorten- respektive der Pulmonalklappe, sowie der Messung der Blutflussgeschwindigkeiten durch den Ductus venosus und durch den intraabdominalen Teil der V. umbilicalis und der Berechnung derer Blutflussvolumina haben wir unter Ultraschallkontrolle eine freie Schlinge der V. umbilicalis (Nabelschnurvene) des Schaffeten mit einer 22 Gauge Nadel (0,7 mm Durchmesser) punktiert, d.h. eine Cordocentese durchgeführt und fetale Blutproben für die Blutgasanalyse (Radiometer Kopenhagen ABL 7001) als Ausgangswerte in der Normoxie gewonnen. Die verwendeten und ausgewerteten Parameter hierfür waren der fetale pH-Wert des nabelschnurvenösen Blutes, der Basenüberschuss (base excess, BE) als Ausdruck des Nichtvorliegens einer Azidose bzw. Alkalose zu Anfang der Untersuchung sowie der fetale pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>.

### **3.8 Einstellung der maternalen Hypoxie zum Erreichen einer akuten fetalen Hypoxie**

Zur Einstellung der maternalen Hypoxie wurde nun der Sauerstoff in der 1,0-1,5 % Isofluran in O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (2:1 Verhältnis) gemischten Beatmungsluft kontinuierlich heruntergeregelt, bis die Sauerstoffsättigung ein konstantes Level von ca. 75 % erreicht hat. Dies konnte einige Minuten dauern (max. zehn Minuten). Zur Überwachung und zum optischen Beweis des Erreichens der maternalen Hypoxie diente das verwendete Pulsoximeter. Die Sauerstoffsättigung wurde bis nach Untersuchungsende konstant bei ~ 75 % gehalten und der Sauerstoffgehalt der Beatmungsluft wurde erst bei Narkoseausleitung und Ausschalten der Isofluran- und Stickstoffoxidzufuhr in der Beatmungsluft auf 100 % erhöht (reine Sauerstoffgabe zum Erreichen einer Normoxie).

### **3.9 Doppler-Ultraschall-Untersuchung und Cordocentese unter hypoxischen (maternale O<sub>2</sub>-Sättigung ca. 75%) Bedingungen**

Nach Einstellung der Hypoxie und einem nahezu konstanten Level der Sauerstoffsättigung des Muttertieres von ~ 75%, wurden erneut alle Doppler-Ultraschall-Untersuchungen sowie eine zweite Cordocentese zum Beweis des Vorliegens einer akuten fetalen Hypoxie durch Herunterregulation des Sauerstoffgehalts der maternalen Beatmungsluft durchgeführt. Die erhobenen Doppler- sowie fetale Blutgasparameter waren dieselben wie in den Untersuchungen unter Normoxie.

### **3.10 Narkoseausleitung und Extubation**

Nach der Beendigung der Durchführung dieser Messungen wurde der Sauerstoffgehalt der Beatmungsluft auf 100% erhöht und die Narkoseausleitung durch Reduktion des Isofluran- und Lachgas-(N<sub>2</sub>O)gehaltes in der Beatmungsluft auf 0 % begonnen. Sobald das Schaf eigene, spontane Atemexkursionen aufwies, wurde die Beatmung von der Maschine auf die manuelle via Ambu-Beutel umgestellt, bis das Tier stabil und suffizient selbstständig atmete. Danach wurde der Tubus durch Absaugen der zuvor über das Ventil des Schlauches eingeführten Luft entblockt und das Schaf extubiert. Schlussendlich wurde der Venenverweilkatheter entfernt und das Schaf nachfolgend zur Erholung für 24 Stunden von den anderen Tieren separiert. Es bekam Zugang zu Wasser und zwei Stunden post operationem auch wieder Futter.

### **3.11 Allgemeine Datenauswertung**

Alle erhobenen Daten sind als Median und 95% Konfidenzintervall (CI) präsentiert.

Zur statistischen Auswertung haben wir die Analysis of variance (ANOVA) sowie den paired Student's t-test Paardifferenzentest, abhängiger t-Test), die geeignet sind für vielfache Vergleichswerte, herangezogen.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm Statistica<sup>®</sup> Software Version 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

Alle erhobenen Daten sind als Median und 95% Konfidenzintervall (CI) präsentiert. Ein P-Wert  $< 0,05$  wird als statistisch signifikant angenommen.

### **4.1 Machbarkeit der Studie**

Die unter Ultraschallkontrolle durchgeführten Cordocentesen konnten bei allen in die Auswertung mit einbezogenen Schaffeten komplikationslos ausgeführt werden.

Drei von vormals dreizehn Schaffeten verstarben während der hypoxischen Phase durch die tiefe Absenkung des Sauerstoffgehaltes im Blut und wurden in die statistische Auswertung nicht mit einbezogen (n=10, GA 108-130 Tage).

Bei allen in die Auswertung mit einbezogenen Schaffeten konnten sämtliche Doppler-Ultraschall-Untersuchungen einwandfrei ausgeführt werden.

Alle erhobenen Dopplerparameter wurden als CDs und als Aufzeichnung des gesamten Untersuchungsvorganges auf Videokassetten gespeichert sowie als Bilder ausgedruckt und archiviert. Auch die Ausdrücke der Blutgasanalysen wurden zum jeweiligen Schaf und Untersuchungstag gehörend beschriftet und archiviert.



#### **4.2 Auswertung der mittels Cordocentese erhobenen fetalen Blutgasparameter**

Während der maternalen, instrumentell eingestellten Hypoxie mit einer Sauerstoffsättigung von ca. 75% waren sowohl der fetale pH, der pO<sub>2</sub> und der BE signifikant reduziert (Tab. 1).

Hierbei sank der fetale pH von 7,26 (7,19; 7,35) unter normoxischen Bedingungen auf 6,98 (6,78; 7,11) unter hypoxischen Bedingungen. Der p-Wert liegt bei 0,001.

Der fetale pO<sub>2</sub> wurde von 47,1(36,2; 56,7) mmHg während der Normoxie auf 20,3 (11; 25,3) mmHg reduziert. Der p-Wert liegt bei 0,003.

Auch der Basenüberschuss (BE) zeigte eine statistisch signifikante Abnahme von -0,8 (-4,4; 2,5) unter normoxischen Bedingungen auf -16,8 (-20,8; -8,0) während der akuten fetalen Hypoxie. Der p-Wert liegt bei 0,002.

Nicht statistisch signifikant war der Unterschied im pCO<sub>2</sub> während der beiden Untersuchungsphasen. Er lag bei 58,1 (55,6; 77,7) mmHg während der Normoxie und 74,3 (53; 138,4) mmHg unter hypoxischen Bedingungen.

**Tabelle 1:** Fetale Blutgasparameter unter normoxischen Bedingungen sowie akuter Hypoxie

<b>Parameter</b>	<b>Normoxie</b> Median; [95% CI]	<b>Hypoxie</b> Median; [95% CI]	<b>p-Wert</b>
pH	7.26 [7.19; 7.35]	6.98 [6.78; 7.11]	0.001
pO <sub>2</sub> (mmHg)	47.1 [36.2; 56.7]	20.3 [11; 25.3]	0.003
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	58.1 [55.6; 77.7]	74.3 [53; 138.4]	nicht signifikant
BE	-0.8 [-4.4; 2.5]	-16.8 [-20.8; -8.0]	0.002

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

BE = base excess, Basenüberschuss, CI = Konfidenzintervall

### **4.3 Auswertung der erhobenen Dopplerparameter**

Alle unter normoxischen als auch unter hypoxischen Bedingungen erhobenen Dopplerparameter der Blutflussgeschwindigkeiten im rechten (Truncus pulmonalis) und linken (Aorta ascendens) Herzen, im Ductus venosus und in der V. umbilicalis sowie die Berechnung der Blutflussvolumina der Gefäße aus der Blutflussgeschwindigkeit multipliziert mit dem Gefäßdurchmesser und die Berechnung der placentaren Anteile des Blutflussvolumens (der intraabdominal verlaufenden V. umbilicalis) des kombinierten Herzminutenvolumens und der Leberversorgung des Feten sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Einzelne Werte, die sich als statistisch signifikant erwiesen, stelle ich im Text gesondert dar.

**Tabelle 2:** Auswertung der erhobenen Dopplerparameter unter Normoxie und Hypoxie

<b>Parameter</b>	<b>Normoxie</b>	<b>Hypoxie</b>	<b>P-Wert</b>
	<b>Median; 95 % Konfidenzintervall</b>	<b>Median; 95% Konfidenzintervall</b>	
DV Durchmesser (mm)	1,7 (1,5; 22)	3 (2,6; 3,2)	0,0002
DV Blutflussvolumen (ml/min)	58,9 (45,3; 89,8)	120,4 (85,8; 160,2)	0,01
DV PI	0,41 (0,29; 0,58)	0,44 (0,37; 0,74)	n.s.
DV/UV (%)	15,3 (11,5; 19,8)	51,1 (35,9; 62,1)	0,0001
UV Blutflussvolumen (ml/min)	419,8 (334,2; 557,6)	239 (191,1; 317,2)	0,003
$\left(\frac{UV}{CCO}\right) \times 100$ (%)	31,5 (26; 42,1)	26,9 (20,6; 29,3)	0,04
$\left(\frac{UV}{Leber}\right) \times 100$ (%)	84,7 (80,4; 88,9)	48,9 (35,9; 62,1)	0,0001
UA PI	1,06 (0,91; 1,2)	1,4 (0,65; 3,03)	n.s.
Linksherz- Blutflussvolumen (ml/min)	432,7 (377,6; 549)	408 (372,2; 507,6)	n.s.
Rechtsherz- Blutflussvolumen (ml/min)	782,7 (602,8; 1141)	584,8 (455,7; 765,4)	0,07
R/L ratio	1,75 (1,51; 2,19)	1,33 (1,14; 1,61)	0,02

CCO (ml/min)	1228,1 (1024,3; 1686,4)	987,8 (834; 1261)	0,008
$\frac{CCO}{HF}$ (ml/Schlag)	7,76, (6,17; 11,15)	6,35 (5,25; 8,16)	0,02

DV = Ductus venosus, PI = Pulsatilitätsindex; UV = V. umbilicalis, CCO = kombiniertes Herzzeitvolumen; UA = A. umbilicalis, ratio = Verhältniswert, HF = fetale Herzfrequenz

#### **4.3.1 Auswertung der unter der akuten fetalen Hypoxie aufgetretenen Veränderung des Herzschlagvolumens, des kombinierten Herzminutenvolumens und des placentaren Anteils des kombinierten Herzminutenvolumens**

Sowohl das kombinierte Herzminutenvolumen als auch das Herzschlagvolumen nahmen während der maternal instrumentell eingestellten Hypoxie der Schaffeten statistisch signifikant ab (Abb. 9 A, B)

Das kombinierte Herzminutenvolumen (CCO), das sich aus dem Herzschlagvolumen beider Ventrikel (gemessen in der Aorta ascendens distal der Aortenklappe respektive im Truncus pulmonalis distal der Pulmonalklappe) multipliziert mit der fetalen Herzfrequenz berechnet, betrug unter normoxischen Bedingungen 1228,1 (1024,3; 1686,4) ml/min und nahm auf 987,8 (834; 1261) ml/min während der akuten Hypoxie ab ( $p=0,008$ ). Somit lag es während der hypoxischen Phase um 20% niedriger als während der Normoxie (Abb. 9 A).

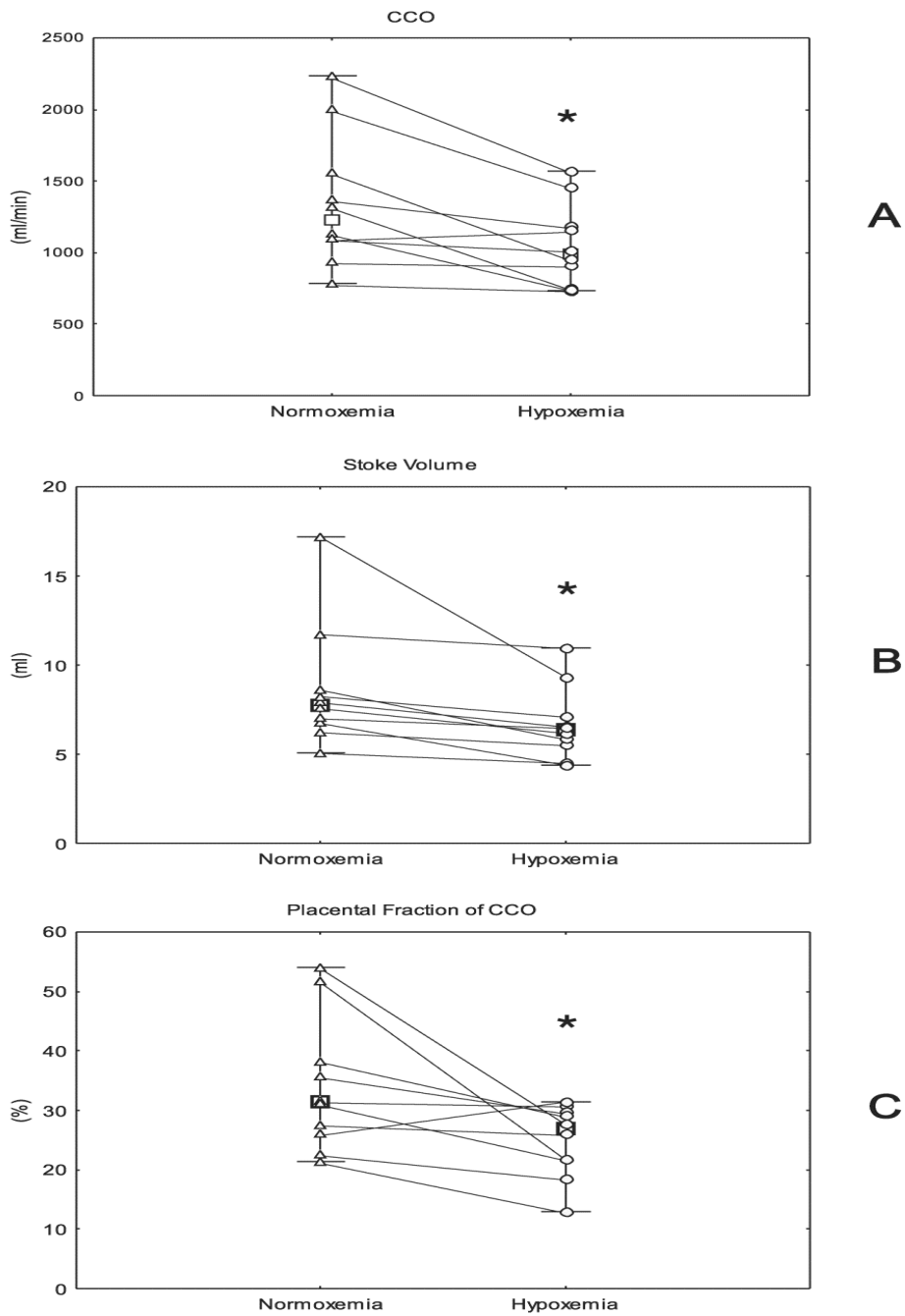
Die Werte für das Schlagvolumen ( $CCO/HF$ ) lagen bei 7,76 (6,17; 11,15) ml/min in der Normoxiephase der Untersuchung und sanken während der hypoxischen Phase auf 6,35 (5,25; 8,12) ml/min ab ( $p=0,02$ ) (Abb. 9 B).

Der kalkulierte Anteil des fetalen kombinierten Herzminutenvolumens, der durch die Plazenta zurück zur Mutter und nicht in den fetalen Kreislauf zur Versorgung der fetalen Organe gelangte, lag unter den akut hypoxischen Bedingungen signifikant niedriger als unter normoxischen [31,5 (26; 42,1) % vs. 26,9 (20,6; 29,3) %,  $p=0,04$ , Abb. 9 C].

Dieser placentare Anteil des CCO berechnet sich wie folgt:

*placental fraction of CCO*

$$(UV (ml/min) \times 100) / (CCO (ml/min))$$



**Abb. 9:** Deskriptive Darstellung des CCO (A), des Schlagvolumens ( $CCO/HF$ ) (B) und des prozentualen plazentaren Anteils des CCO ( $(\frac{UV}{CCO}) \times 100$ ) (C) während Normoxie und Hypoxie

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

CCO = kombiniertes Herzminutenvolumen, \* markiert die statistische Signifikanz

Der Verhältniswert zwischen dem Rechts- und Linksherz-Schlagvolumen (R/L heart ratio) war während der Hypoxie signifikant reduziert [1,75 (1,51; 2,19) vs. 1,33 (1,14; 1,61),  $p=0,02$ ]. Hierbei nahm das Rechtsherz-Schlagvolumen stärker ab als das Linksherz-Schlagvolumen: 782,7 (602,8; 1141) ml/min vs. 584,8 (455,7; 765,4) ml/min.



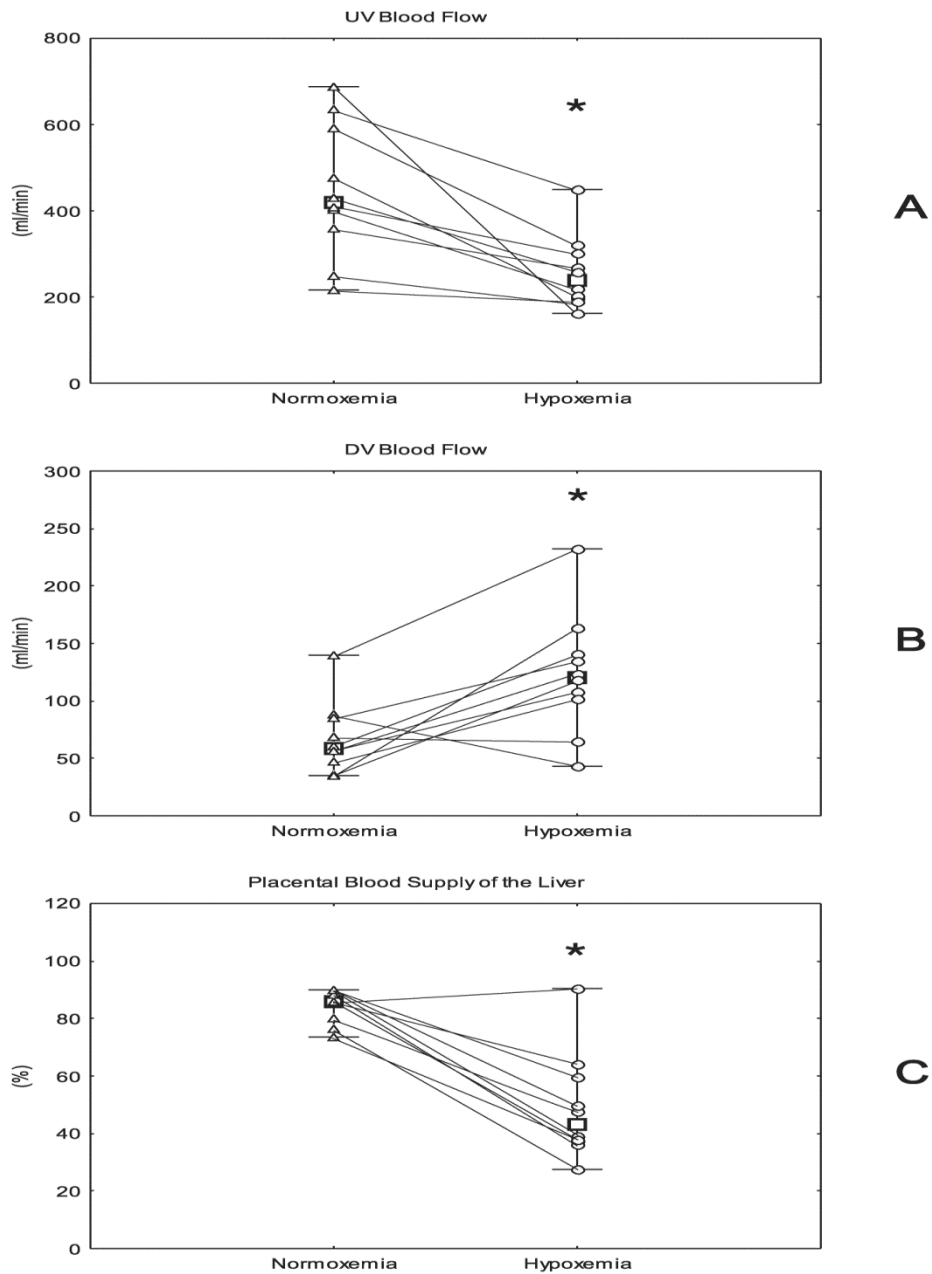
#### **4.3.2 Auswertung der unter der akuten fetalen Hypoxie aufgetretenen Veränderung des Blutflussvolumens durch die V. umbilicalis und den Ductus venosus**

Die Veränderung des Blutflussvolumens in der V. umbilicalis unter hypoxischen Bedingungen erwies sich als statistisch signifikant und sank von 419,8 (334,2; 557,6) ml/min auf 239 (191,1; 317,2) ml/min ab ( $p=0,003$ ) (Abb. 10 A). Es lag somit während der akuten Hypoxie um 43% niedriger als während der Normoxie.

Während der akuten fetalen Hypoxie reagierte der isthmische Bereich des Ductus venosus mit einer Dilatation. Hieraus resultiert ein Anstieg des Wertes für den Durchmesser des Ductus venosus.

Das kalkulierte Blutflussvolumen durch den DV (Berechnung aus Blutflussgeschwindigkeit multipliziert mit dem Durchmesser des Gefäßes) nahm somit unter hypoxischen Bedingungen signifikant zu [58,9 (45,3; 89,8) ml/min vs. 120,4 (85,8; 160,2)  $p=0,01$ ] (Abb. 10 B).

Die DV/UV Fraktion, i.e. der prozentuale Anteil des von der Plazenta über die V. umbilicalis (UV) kommenden Blutflussvolumens, das durch den DV verteilt wird und unter normalen Bedingungen (Normoxie) ca.  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  des Blutflussvolumens der V. umbilicalis beträgt (das restliche Blutflussvolumen wird über die fetalen Lebergefäße in den Kreislauf verteilt), nahm deutlich und statistisch signifikant von 15,3 % (11,5; 19,8) auf 51,1 % (35,9; 62,1),  $p=0,0001$ . zu. Die Ursache hierfür ist die unter hypoxischen Bedingungen auftretende Konstriktion der fetalen Lebergefäße und die konsekutive Dilatation des Ductus venosus. Somit nahm in Folge dessen und als logische Konsequenz auch der plazentare Zufluss des Blutflussvolumens der V. umbilicalis zur fetalen Leber statistisch signifikant ( $p=0,0001$ ) von 84,7 % (80,4; 88,9) während der Normoxie auf 48,9 % (35,9; 62,1) während der Hypoxie ab (Abb. 10 C).



**Abb. 10:** Deskriptive Darstellung der Blutflussvolumina in der V. umbilicalis (A), im DV (B) und des prozentualen Anteils des plazentaren Blutflussvolumens durch die fetale Leber (C)

\* markiert die statistische Signifikanz.

(aus Tchirikov et al. J. Perinat. Med. 2010, Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Walter De Gruyter GmbH)

## **5. Diskussion**

Die Studie, die dieser vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob während der akuten fetalen Hypoxie, hier im Modellversuch am fetalen Schaf instrumentell eingestellt durch die Reduktion des Sauerstoffgehalts der maternalen Beatmungsluft, frühzeitig sichtbare Veränderungen des Herzschlag- und Herzzeitvolumens sowie eine Umverteilung des fetalen Blutflussvolumens zu Gunsten einzelner Organe resultieren und wie diese auszuwerten sind.

Die von uns verwendete Methode zur Einstellung der fetalen akuten Hypoxie über die Reduktion des maternalen Sauerstoffgehaltes erwies sich als hochgradig suffizient und reproduzierbar. Hierfür sprechen die unter der Hypoxie erhobenen fetalen Blutgasanalyseparameter, vor allem der fetale pH-Wert von unter 7 und der stark abgesunkene Basenüberschuss (BE), was sich in Bezug zum Humanfeten mit einer entsprechend schwer ausgeprägten fetalen Asphyxie beschreiben lässt [30]. Ein weiterer Beweis des Erreichens der Hypoxie ist der signifikant abgefallene fetale  $pO_2$ . Drei Feten verstarben sogar während der Untersuchung wegen der schweren Asphyxie. Es könnte sein, dass diese drei Feten stärker bzw. ausgeprägter als zunächst erwartet auf den reduzierten Sauerstoffgehalt des Blutes, das sie über die Plazenta erhielten, reagiert haben. Diese Feten wurden in die auszuwertende Statistik nicht mit einbezogen.

Es war in allen zehn Fällen möglich, die Cordocentese durchzuführen und ausreichend fetales Blut sowohl unter Normoxie als auch unter Hypoxie für die fetale Blutgasanalyse zu gewinnen. Wir haben die Methode der Cordocentese, die zum Goldstandard in der modernen invasiven Pränataldiagnostik des Menschen zählt, um fetales Blut zu gewinnen bzw. dem Fetus ein Medikament zu verabreichen oder eine Bluttransfusion bei fetaler Anämie durchzuführen, angewendet, um eine weitreichende fetale Verletzung sowie unnötige Stresssituationen während der Untersuchung zu vermeiden, wie sie in chronisch instrumentierten Schafmodellen vorkommen.

Alle der untersuchten Feten zeigten eine venöse Blutflussumverteilung unter hypoxischen Bedingungen;

Wir konnten in unseren Untersuchungen nachweisen, dass die plazentare Durchblutung unter der akuten fetalen Hypoxie deutlich, d.h. statistisch signifikant absank und der Verhältniswert der Durchblutung zwischen dem Ductus venosus und der V. umbilicalis (DV/UV ratio, i.e. prozentualer Anteil des Blutflussvolumens der V. umbilicalis = plazentares Blutflussvolumen, der durch den Ductus venosus zur V. cava inferior und von dort direkt in den rechten fetalen Vorhof fließt) anstieg. Somit werden das fetale Herz und das Gehirn während hypoxischer Phasen ausreichend stärker mit relativ sauerstoffreichem plazentarem Blut versorgt als zum Beispiel die fetale Leber und der Darm sowie die unteren Extremitäten des Feten. Das Blut gelangt von der V. umbilicalis über den Ductus venosus zur V. cava inferior und von dort in den rechten Vorhof, um direkt über das offene Foramen ovale in den linken Ventrikel und von dort aus in das Gehirn zu gelangen.

Weiterhin war in unseren Untersuchungen ein Anstieg des Durchmessers des Ductus venosus unter der Hypoxie zu beobachten. Es ist nicht ganz geklärt, ob diese Dilatation des Gefäßes aus dem erhöhten venösen und von der V. umbilicalis stammenden Blutdruckes resultiert und / oder passiv durch die Konstriktion der afferenten fetalen Lebergefäße (Äste der V. portae), die, im Gegensatz zum Ductus venosus selbst, auf die erhöhte Blutkonzentration vasokonstriktiver Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) während fetaler Stresssituationen reagieren [10].

Unter hypoxischen Bedingungen erwartet man einen Anstieg des Preloads (Druck im venösen System, i.e. V. cava inferior, vor dem rechten Vorhof) zum Beispiel durch eine zunehmende fetale Herzinsuffizienz. Durch den Rückstau des venösen Blutes vor dem rechten Vorhof in die fetale V. cava inferior und somit in den Ductus venosus kommt es zu einer Erhöhung des Pulsatilitätsindex desselben. Im Dopplerprofil des DV zeigt sich dann während der atrialen Kontraktion eine reduzierte Blutflussgeschwindigkeit bis hin zum zero flow, in der terminalen Phase sogar bis hin zum reversed flow.

In unseren Ergebnissen zeigte sich, dass der PI des Ductus venosus unter hypoxischen Bedingungen nicht signifikant angestiegen ist. Weiterhin verzeichneten wir auch eine Reduktion des Schlagvolumens während der Hypoxie mit einer gleichzeitigen signifikanten Reduktion des Verhältniswertes zwischen Rechts- und Linksherzschlagvolumen (R/L ratio). Hierbei stellten wir allerdings fest, dass das Rechtsherz-Schlagvolumen stärker als das

Linksherz- Schlagvolumen absank, was aber auch aus dem generell reduzierten Zufluss über die V. umbilicalis durch den Ductus venosus zur V. cava inferior und von dort zum rechten Vorhof während der Hypoxie resultieren kann.

Das kombinierten Herzminutenvolumen (CCO) sank statistisch signifikant um ca. 20 % während der Hypoxie ab ( $p=0,008$ ). Im Vergleich hierzu sank aber das Blutflussvolumen der V. umbilicalis deutlich stärker, um 43 % während der Hypoxie ( $p=0,003$ ), ab.

Dadurch wird eher die Annahme bekräftigt, dass die Dilatation des Ductus venosus nicht durch den erhöhten zentralvenösen Druck, sondern aus einer stressbedingten erhöhten Konzentration der vasokonstriktiven Katecholamine unter der Hypoxie resultierte. Die wegen der konstringierten afferenten Lebergefäße signifikant reduzierte Leberperfusion führt noch zusätzlich zu einer Dilatation des DV, da der Großteil des venösen Zustromes aus der V. umbilicalis durch den DV fließt.

Jensen et al. [31] konnten beweisen, dass der durch den Ductus venosus zugeleitete Blutflusszustrom zum fetalen Gehirn und Herz unter hypoxischen Bedingungen signifikant erhöht war, während allerdings das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffextraktion des Gehirns nahezu konstant unter der fetalen akuten Hypoxie blieb.

Auch andere Untersuchungen konnten in der Vergangenheit zum Beispiel unter Verwendung radioaktiv markierter Mikrosphären, Doppler-Ultraschall-Untersuchungen sowie anderen Methoden nachweisen, dass es zur Blutflussumverteilung kommt. So zeigte es sich, dass der plazentare Anteil des Blutflussvolumens der V. umbilicalis, der durch die fetale Leber verteilt wird, unter der fetalen Hypoxie abnimmt [8, 14, 32]. Weiterhin konnte bereits bewiesen werden, dass auch der fetale Darm sowie die unteren Extremitäten während hypoxischer Bedingungen prozentual tendenziell weniger Blutflussvolumen erhalten [33, 34].

Jensen et al. zeigten bereits 1991, dass die vom Ductus venosus ausgehende Blutversorgung des fetalen Gehirns und des Herzens während der akuten Hypoxie tendenziell mehr anstieg (als die Blutversorgung zum Beispiel der inneren Organe wie Darm und Leber und der unteren Extremität), da diese beiden Organe auf die Hypoxie, d.h. die geringere Versorgung mit Sauerstoff über das Blut (Abfall der Sättigung), mit einer Reduktion des Gefäßwiderstandes (Vasodilatation) reagierten und somit mehr relativ mehr Blut perfundieren konnte [31].

Wie wir im Vorfeld erwartet haben, stieg der Blutflusswiderstand in der A. umbilicalis unter der Hypoxie an. Allerdings erreichten diese Werte keine statistische Signifikanz, da der Grad der Veränderung zwischen den einzelnen Untersuchungen zu groß war. Obwohl der Anstieg des PI nicht signifikant war (1,06 vs. 1,4), passt dieses Ergebnis dennoch zu der reduzierten Plazentaperfusion (d.h. Reduktion des Blutflussvolumens der V. umbilicalis um knapp die Hälfte im Gegensatz zur Normoxie) der fetalen Seite und dem erhöhten Widerstand der plazentaren Gefäße. Diese deutliche Reduktion der Plazentaperfusion unter der akuten Hypoxie scheint ein suffizienteres Maß für die klinische Feststellung der fetalen Hypoxie zu sein als die alleinige Messung des Widerstandes der A. umbilicalis [20]. Diese Kombination aus diesen beiden o.g. Werten könnte den Vorhersagewert der Hypoxie und das schlechte neonatale Outcome deutlich erhöhen [20].

Normalerweise steigt das kombinierte Herzminutenvolumen (CCO), zusammengesetzt aus der Addition des Rechts- und des Linksherzschlagvolumens und multipliziert mit der fetalen Herzfrequenz, mit dem zunehmenden fetalen Gewicht im Verlauf der Schwangerschaft an. Rudolph und Heymann (1970) fanden mittels radioaktiv markierter Mikrosphären am chronisch instrumentierten Schafmodell Werte für das fetale kombinierte Herzminutenvolumen in einem Schwangerschaftsalter (GA) von 60 bis 85 Tagen bzw. 86 bis 100 Tagen von 485 und 377 ml/min pro Kilogramm Körpergewicht des Feten [4].

In der vorgelegten Arbeit haben wir zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft (>100 Tage [n=10 von 108-130 Tagen und einem durchschnittlichen fetalen Gewicht der untersuchten Feten von ca. zwei Kilogramm] bei einer normalen Tragzeit von ca. 145 Tagen) resultierende Werte von 600 bis 700 ml/min pro Kilogramm Körpergewicht ermittelt, welche wir mittels Doppler-Ultraschall erhoben und berechnet haben. Somit lagen die von uns erhobenen Daten höher als die der vorangegangenen beschriebenen Vergleichsgruppe, die in den 1970er Jahren von Rudolph und Heymann erhoben wurden [4]. Wir gehen fest davon aus, dass die Unterschiede in den Werten an der Verwendung der Methoden lagen. Die chronische Instrumentierung, die in den 1970er Jahren gängig war, beinhaltete eine Laparotomie, Uterotomie und Präparation der großen arteriellen und venösen fetalen Gefäße für die Implantation und Fixierung der Katheter. Einige Tage nach der Instrumentierung wurden damals die Untersuchungen durchgeführt. Wir haben in der vorliegenden Studie bewusst auf die Instrumentierung verzichtet, um die iatrogene Verletzung und die fetale Stresssituation so gering wie möglich zu halten, um relativ physiologische Bedingungen für unsere

Untersuchungen zu erhalten und die erhobenen Werte möglichst wenig durch künstlich herbeigeführte Umstände wie die chronische Instrumentierung zu verschlechtern.

Dass der rechte Ventrikel des Feten im Gegensatz zu Erwachsenen dominant ist, wurde bereits sowohl in experimentellen Studien als auch in einigen Studien an Menschen [22, 35, 36, 37] gezeigt.

So wurde in chronisch instrumentierten Schaffeten belegt, dass ca. 60-65% des gesamten, kombinierten Schlagvolumens vom rechten Herzen (Rechtsherz-CO) gepumpt werden, während der linke Ventrikel lediglich 35-40% des gesamten Schlagvolumens (CCO) transportiert. Hieraus ergibt sich ein Verhältniswert zwischen Rechts- und Linksherz-Schlagvolumen (R/L ratio) von 1,5-1,85 [34].

In Humanfeten konnte festgestellt werden, dass das Rechtsherz-Schlagvolumen 59% und das Linksherzschlagvolumen 41% des kombinierte Herzminutenvolumens (CCO) betrug [22].

Auch in unserer Studie haben wir eine signifikante Dominanz des rechten Ventrikels durch die R/L ratio festgestellt, die selbst bei Absinken der Ratio während der akuten Hypoxie und relativ stärkerer Reduktion des Rechtsherz-Schlagvolumens dennoch aufrecht erhalten blieb.

In chronisch instrumentierten Schaffeten wurde ein plazentarer Anteil des Blutflussvolumens des CCO (placental fraction of CCO) von 45 % gemessen [38].

In fetalen Primaten der Rasse *Macaca mulatta* sank dieser Anteil signifikant von  $47,5 \pm 4,9$  % auf  $29,1 \pm 9,4$  % während der durch Reduktion des Sauerstoffgehaltes in der maternalen Beatmungsluft erreichten fetalen Asphyxie ab [39].

Kiserud et al. [37] demonstrierten in den Ergebnissen ihrer Studie auch einen Abfall des plazentaren Anteils des Blutflussvolumens des Herzens in humanen wachstumsretardierten Feten mit einer chronischen Plazentainsuffizienz.

Diese Ergebnisse der o.g. Studien sind mit unseren erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Weitere Übereinstimmungen zu unseren erhobenen Daten zeigen die Daten einer Studie von Rizzo et al. (2008) [40]. Hier wurden Doppler-Ultraschall-Untersuchungen der großen fetalen Gefäße in humanen wachstumsretardierten Feten vorgenommen und die Blutflussgeschwindigkeiten sowie die Blutflussvolumina in der V. umbilicalis und im Ductus venosus gemessen bzw. berechnet. Es wurde ein Abfall des Blutflussvolumens in der V.

umbilicalis sowie ein verminderter prozentualer plazentarer Anteil des Blutflussvolumens des Herzens in Feten mit einem schlechten neonatalen Outcome zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche (SSW) verzeichnet.

Tchirikov et al. (2008) beschrieben die Auswirkungen der fetalen Hypoxie auf das Herzschlagvolumen nach der fetoskopischen Laserkoagulation von plazentaren Gefäßen am Schaffeten [41]. Die Reduktion des Sauerstoffgehaltes der maternalen Beatmungsluft zum Erzeugen einer maternal instrumentell induzierten fetalen akuten Hypoxie hat dieselben fetalen pathogenetischen Reaktionen zur Folge wie die, die nach der fetoskopischen Laserkoagulation der plazentaren Gefäße zur Reduktion des funktionellen Plazentavolumens auftraten.

Auf den ersten Blick scheinen die von uns erhaltenen Ergebnisse das Überleben des Feten und somit das neonatale Outcome eher negativ zu beeinflussen, da die umbilikale Blutversorgung um die Hälfte reduziert ist, die Plazentaperfusion absinkt und der prozentuale plazentare Anteil des kombinierten Herzminutenvolumens auch unter der Hypoxie geringer wird. Wir haben weiterhin eine signifikante Auswirkung der Hypoxie auf das kombinierte Herzminutenvolumen selbst gefunden. Es sank um ca. 20% verglichen mit dem Herzminutenvolumen während der Normoxie ab.

Im Gegensatz hierzu sank aber das Blutflussvolumen der V. umbilicalis deutlich stärker, um 43 % während der akuten fetalen Hypoxie, ab. Das lässt vermuten, wie wichtig die fetale Herzleistung während der akuten hypoxischen Phase zum Überleben des Feten ist.

Normalerweise sollten ausgeprägte akute fetale hypoxische Phasen während der physiologisch verlaufenden Schwangerschaft nicht vorkommen. Deswegen ist es schwer vorstellbar, dass evolutorisch gesehen die von uns gefundenen Ergebnisse Sinn für das längere Überleben des Feten in hypoxischen Phasen während der Schwangerschaft haben könnte.

Es könnte deshalb sein, dass diese Mechanismen während der akuten fetalen Hypoxie dafür verantwortlich sind, den Fetus aktiv in der Austreibungsphase knapp vor der Geburt vorzubereiten und sein Überleben dieser akuten hypoxischen Phase zu sichern. Aus diesem Grund wird das fetale Herz während akuter hypoxischer Phasen nicht insuffizient und die Dominanz des rechten Ventrikels bleibt aufrecht, um nach der Geburt die sich entfaltenden Lungen zu versorgen (die letztlich die Plazenta ersetzen, um das Neugeborene mit Sauerstoff zu versorgen). Iwamoto et al. (1987) fanden mittels radioaktiv markierter Isotope heraus, dass



die Lungenperfusion bei neugeborenen Schafen im Vergleich zur Situation in utero 7-fach nach der Geburt anstieg und das Myocard des rechten Ventrikels 20 % mehr mit Blut versorgt wird als das Myocard des linken Ventrikels [42]. Nach der Geburt ist das Kind auf eine funktionierende Plazenta hingegen nicht mehr angewiesen, deshalb ist eine unter der Hypoxie absinkende Plazentaperfusion für kurze Zeiträume nicht von dramatischem Ausmaß für das Überleben kurz vor der Geburt. In anderen Worten, die Natur sichert in der letzten Phase der Austreibungsperiode weiterhin eine suffiziente Funktion des fetalen Herzens, um einen Start ins Leben zu gewährleisten.

## **6. Zusammenfassung**

Die Doppler-Ultraschall-Untersuchung ist eine geeignete Methode zur nicht-invasiven Messung von Blutflussgeschwindigkeiten, in Verbindung mit der Messung des Durchmessers des zu untersuchenden Gefäßes im Real-time-B-Bild ist die Berechnung des Blutflussvolumens durch das jeweilige Gefäß möglich.

Die in dieser Studie verwendete Methode zur Einstellung der fetalen akuten Hypoxie über die Reduktion des maternalen Sauerstoffgehaltes erwies sich als hochgradig suffizient und reproduzierbar.

Bei allen untersuchten Schaffeten (n=10) konnten sowohl die Doppler-Ultraschall-Untersuchungen als auch die Cordocentesen unter Normoxie und Hypoxie zum Gewinn fetaler Blutproben für die Blutgasanalyse erfolgreich durchgeführt und statistisch ausgewertet werden. Als Beweis der erfolgreich eingestellten Hypoxie von ~ 75% Sauerstoffsättigung der maternalen Beatmungsluft diente der auf unter 7 abgefallene pH-Wert des fetalen Blutes sowie der ebenfalls signifikant abgefallene fetale pO<sub>2</sub>.

Alle untersuchten Schaffeten zeigten unter den hypoxischen Bedingungen eine venöse Blutflussumverteilung: Die Plazentadurchblutung sank auf fast die Hälfte von 419,8 ml/min auf 239 ml/min (p=0,003) im Gegensatz zu den normoxischen Bedingungen ab (und lag um 43 % niedriger während der fetalen akuten Hypoxie). Auch der umbilikalvenöse Anteil zur fetalen Leberperfusion war unter hypoxischen Bedingungen von 84,7 % auf 48,9 % signifikant reduziert (p=0,0001), was durch die venöse Blutflusszentralisation hervorgerufen wird.

Der Verhältniswert zwischen dem Blutflussvolumen des Ductus venosus und der V. umbilicalis (DV/UV ratio) stieg von 15,3 % auf 51,1 % (p=0,0001) an (mehr Blutzustrom der V. umbilicalis durch den Ductus venosus und von dort in Richtung des rechten Vorhofes).

Der isthmische Teil des Ductus venosus reagierte auf die akute fetale Hypoxie mit einer ausgeprägten Dilatation.

Der Verhältniswert zwischen Rechts- und Linksherz-Schlagvolumen sank von 1,75 auf 1,33 unter der akuten fetalen Hypoxie signifikant ab. Hierbei war das Rechtsherz-Schlagvolumen

stärker reduziert als das Linksherz-Schlagvolumen, was an dem generell reduzierten Blutflusszustrom über die V. umbilicalis zum rechten Herzen liegen kann, da auch das umbilikalvenöse Blutflussvolumen unter akuter Hypoxie um fast die Hälfte (43 %) abgesunken war.

Das Herzminutenvolumen sank von 1228,1 ml/min auf 987,8 ml/min ( $p=0,008$ ) um somit 20 % während der akuten fetalen Hypoxie ab. Auch der prozentuale placentare Anteil des Herzminutenvolumens war signifikant reduziert; das fetale Blut rezirkuliert im Körper und wird weniger stark über die Plazenta ausgetauscht.

Diese Fakten spiegeln wieder, dass das fetale Herz in der Lage ist, weiterhin unter kurzen hypoxischen Phasen suffizient zu arbeiten, um den Fetus zum Beispiel auf die kurz bevorstehende Geburt und somit die Unabhängigkeit der placentaren Perfusion vorzubereiten und sein Überleben unter kurzen, d.h. akuten hypoxischen Stresssituation zu sichern, während die placentare Perfusion deutlich drastischer um fast die Hälfte (43 %) während der akuten fetalen Hypoxie reduziert war.

Das Wissen um diese Ergebnisse der vorgelegten Arbeit könnten in der klinischen Praxis interessant zur Beurteilung des Ausmaßes einer fetalen Stresssituation mit akutem fetalen Sauerstoffmangel zum Beispiel unter der Geburt, aber auch bei wachstumsretardierten Feten sein.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. (2008) A systemic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *A, J Obstet Gynecol.* 199(6):587-595.
2. Rennie JM, Hagman CF, Robertson NJ. (2007) Outcome after intrapartum hypoxic ischemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med.* 12(5):398-407.
3. Goodwin JW, Mahon WA, Reid DW. (1968) Effect of graded reduction of umbilical blood flow on right and left ventricular outputs in the fetal lamb. *Circ Res.* 22:595-603.
4. Rudolph AM, Heymann MA (1970) Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circ Res.* 26:289-299.
5. Iwamoto HS, Kaufman T, Keil LC, Rudolph AM. (1989) Responses to acute hypoxemia in fetal sheep at 0.6-0.7 gestation. *Am J Physiol.* 256:H613-H620.
6. Williams JM, Pearce WJ (2006) Age-dependent modulation of endothelium-dependent vasodilatation by chronic hypoxia in ovine cranial arteries. *J Appl Physiol.* 100(1):225-232.
7. Mott JC (1982) Control of the foetal circulation. *J Exp Biol.* 100:129-146.
8. Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schröder HJ (1998) Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 11(6):426-431.
9. Thakor AS, Giussani DA (2009) Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 296(1):R90-99.
10. Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder HJ (2003) Differential effects of catecholamines on vascular rings from ductus venosus and intrahepatic veins of fetal sheep. *J Physiol.* 548:519-526.

11. Kilavuz O, Vetter K. (1999) Is the liver of the fetus the 4<sup>th</sup> preferential organ for arterial blood supply besides brain, heart, and adrenal glands? *J Perinat Med.* 27(2):103-106.
12. Rudolph AM, Heymann MA (1972) Measurement of flow in perfused organs, using microsphere techniques. *Acra Endocrinol Suppl.* 158:112-127.
13. Rudolph AM, Heymann MA (1967). The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res.* 21(2):163-185.
14. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schröder HJ (1998) Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 178(5):943-949.
15. Edelstone DI, Rudolph AM. (1979) Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol.* 237(6):H724-729.
16. Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. (2013) Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* 209(3):170-180.
17. Saling E, Damaschke K (1961) A new micro-rapid method for measurement of the blood oxygen with an electrochemical apparatus. *Klin Wochenschr.* 39:305-306.
18. Blix E. (2013) The admission CTG: is there any evidence for still using the test? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 92(6):613-619.
19. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvetkot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. (2013) Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 42(4):400-408.

20. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schoder V, Schröder HJ (2002) Umbilical vein bloodvolume flow rate and umbilical artery pulsatility as “venous-arterial index” in the prediction of neonatal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20(6):580-585.
21. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P, Saltzman DH, Cartier M, Zollars L, Leatherman GF, St John Sutton MG. (1986) Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation.* 74(6):1208-1216.
22. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 103(12):1662-1668.
23. Chaoui R, Heling KS. (2005) New developments in the fetal heart scanning: three- and four-dimensional fetal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med.* 10(6):567-577.
24. Van Mieghem T, DeKoninck P, Steenhaut P, Deprest J. (2009) Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. Review. *Prenat Diagn.* 29(13):1193-1203.
25. Tchirikov M, Strohner M, Scholz A. (2010) Cardiac output and blood flow volume redistribution during acute maternal hypoxia in fetal sheep. *J Perinat Med.* 38:387-392.
26. Steiner H, Schneider KTM. (3. Auflage 2012) *Dopplersonographie in der Geburtshilfe und Gynäkologie.* Springer Verlag, 376 Seiten. ISBN-10: 3642209378.
27. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0191\\_S1\\_Dopplersonographie\\_in\\_der\\_Schwangerschaft\\_2013-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0191_S1_Dopplersonographie_in_der_Schwangerschaft_2013-03.pdf), publiziert bei AWMF online, Stand 06/2012, Abrufdatum 26.4.2014
28. Hartung H, Oswald P, Petroianu G. (2001) *Die Atemwege.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. ISBN 3-8047-1735-7.
29. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi A. (2002) recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 15:167-184.

30. Schneider H, Schneider KTM, Husslein P. (2006) Die Geburtshilfe. 33.3 Diagnostik der Asphyxie beim Neugeborenen. ISBN 10: 3-540-33896-9. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
31. Jensen A, Roman C, Rudolph AM. (1991) Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol.* 15:309-323.
32. Tchirikov M, Hecher K, Deprest J, Zikulnig L, Devlieger R, Schröder HJ. (2001a) Doppler ultrasound measurements in the central circulation of anaesthetized fetal sheep during obstruction of umbilical-placental blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18:656-661.
33. Paulick RP, Meyers RL, Rudolph CD, Rudolph AM. (1990) Venous responses to hypoxemia in the fetal lamb. *J Dev Physiol.* 14:81-88.
34. Rudolph AM. (1985) Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 26:289-299.
35. DeSmedt MC, Visser GH, Meijboom EJ. (1987) Fetal cardiac output estimated by Doppler echocardiography during mid- and late gestation. *Am J Cardiol.* 60:338-342.
36. Kamitomo M, Ohtsuka T, Gilbert RD. (1995) Effects of isoproterenol on the cardiovascular system of fetal sheep exposed to long-term high-altitude hypoxemia. *J Appl Physiol.* 78:1793-1799.
37. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. (2006) Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28:126-136.
38. Mäkikallio K, Erkinaro T, Niemi N, Kavasmaa T, Archaya G, Pääkkilä M, et al. (2006) Fetal oxygenation and Doppler-ultrasonography of cardiovascular hemodynamics in a chronic near-term sheep model. *Am J Obstet Gynecol.* 194:542-549.
39. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ (2003) Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* CD000148.
40. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Arduini D. (2008) Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 32:155-159.

41. Tchirikov M, Strohner M, Popovic S, Hecher K, Schröder HJ. (2008) Cardiac output following fetoscopic coagulation of major umbilical vessels in fetal sheep. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 32:917-922.

42. Iwamoto HS, Teitel D, Rudolph AM. (1987) Effects of birth-related events on blood flow distribution. *Ped Res.* 22(6):634-640.



## 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tab. 1:** Fetale Blutgasparameter unter normoxischen Bedingungen sowie akuter Hypoxie 27
- Tab. 2:** Auswertung der erhobenen Dopplerparameter unter Normoxie und Hypoxie 29
- **Hinweis:** Tab. 1 wurde mit freundlicher Genehmigung der Walter De Gruyter GmbH abgedruckt (aus *Tchirikov M, Strohner M, Scholz A. Cardiac output and blood flow volume redistribution during acute maternal hypoxia in fetal sheep. J. Perinat. Med. 38 (2010) 387-392.*)
- Abb. 1:** Anästhesie-Equipment 11
- Abb. 2:** Intubiertes und auf der Wärmematte gelagertes Mutterschaf 12
- Abb. 3:** Rasiertes, gelagertes und fixiertes Schaf 13
- Abb. 4:** Messung des Linksherz-Schlagvolumens in der Aorta ascendens 16
- Abb. 5:** Messung des Rechtsherz-Schlagvolumens im Truncus pulmonalis 17
- Abb. 6:** Messung des Blutflussvolumens im Ductus venosus 19
- Abb. 7:** Charakteristisches Blutflussprofil im DV unter Normoxie 20
- Abb. 8:** Messung des Blutflussvolumens im intraabdominalen Teil der V. umbilicalis 21
- Abb. 9 A-C:** Deskriptive Darstellung des CCO (A), des Schlagvolumens (B) und des prozentualen placentaren Anteils des CCO (C) während Normoxie und Hypoxie 31
- Abb. 10 A-C:** Deskriptive Darstellung der Blutflussvolumina in der V. umbilicalis (A), im DV (B) und des prozentualen Anteils des placentaren Blutflussvolumens durch die fetale Leber (C) 34
- **Hinweis:** Die Abb. 4-10 wurden mit freundlicher Genehmigung der Walter De Gruyter GmbH abgedruckt (aus *Tchirikov M, Strohner M, Scholz A. Cardiac output and blood flow volume redistribution during acute maternal hypoxia in fetal sheep. J. Perinat. Med. 38 (2010) 387-392.*)

## 9. Thesen

1. Mittels moderner, farbkodierter Doppler-Ultraschall-Geräte ist es möglich, reproduzierbar das Blutflussvolumen in venösen fetalen Gefäßen zu messen.
2. Die verwendete Methode zur Einstellung der Hypoxie über die Reduktion des Sauerstoffgehaltes in der Beatmungsluft des Muttertiers erwies sich als suffizient und reproduzierbar.
3. Unter der Hypoxie kam es bei allen untersuchten Schaffeten zu einer venösen Blutflussumverteilung.
4. Die placentare Perfusion war unter der Hypoxie signifikant um fast die Hälfte (43 %) reduziert.
5. Der umbilikalvenöse Anteil des Blutes zur Versorgung der fetalen Leber war unter der akuten Hypoxie signifikant reduziert.
5. Der isthmische Teil des Ductus venosus reagierte während der Hypoxie mit einer Dilatation, und der DV erhielt relativ mehr Blut aus der V. umbilicalis.
6. Das Herzminutenvolumen sank unter der akuten Hypoxie signifikant um 20 % ab.
7. Der prozentuale placentare Anteil des Herzminutenvolumens sank unter der Hypoxie signifikant ab; das Blut des Feten rezirkuliert in dessen Körper und wird weniger über die Plazenta ausgetauscht.
8. Der Verhältniswert zwischen dem Rechts- und Linksherz-Schlagvolumen war unter der Hypoxie signifikant reduziert, wobei das Rechtsherz-Schlagvolumen stärker reduziert war als das Linksherz-Schlagvolumen. Dennoch zeigte auch hier der rechte Ventrikel weiterhin eine Dominanz gegenüber dem linken.
9. Das fetale Herz ist während kurzzeitiger akut hypoxischer Phasen in der Lage, suffizient zu arbeiten, was wahrscheinlich in der Austreibungsphase knapp vor der Geburt eine große Bedeutung hat.

## Tabellarischer Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name: Miriam Tchirikov, geb. Strohner

Geburtsdatum: 05.05.1982

Geburtsort: Salzgitter (Niedersachsen)

Anschrift: Habichtsfang 8  
06126 Halle (Saale)

Familienstand: verheiratet mit Prof. Dr. med. Michael Tchirikov seit 07.05.2010

Kinder: Leo Kolja und Lukas Alexander, beide geb. 15.04.2009  
Julius Maximilian, geb. 07.07.2010  
Jonas David und Luisa Marie, beide geb. 05.11.2011

### **Schulische Ausbildung**

1988-1992 Grundschule Salzgitter-Lichtenberg

1992-1994 Orientierungsstufe Salzgitter-Fredenberg

1994-1995 Gymnasium am Fredenberg, Salzgitter

1995-2001 Gymnasium Salzgitter-Bad  
Abitur im Sommer 2001 (Abschluss mit Note 1,8)

## **Berufsausbildung**

Studium 2001-2002 Studium der Molekularen Biotechnologie an der Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

2002-2008 Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

April 2008 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote gut, mündliche Prüfung 4 x sehr gut)

20. Mai 2008 Approbation als Ärztin

## **Berufliche Tätigkeit**

Juli 2008-Mai 2011 Assistenzärztin in der Universitätsfrauenklinik Mainz

Mai 2011-heute Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Halle (Saale), den 05.05.2014

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Miriam Tchirikov, geb. Strohner, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, keine anderen als die von mir genannten Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie alle wörtlich oder sinngemäß übernommenen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere außerdem, bisher noch keinen anderen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens gestellt zu haben und auch an keiner anderen Universität früher promoviert habe.

Halle, den 05.05.2014

Miriam Tchirikov

## **Danksagung**

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die tatkräftig und motivierend zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein größter Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Michael Tchirikov, Klinikdirektor der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Möglichkeit der Durchführung der vorgelegten Arbeit, für seine nie endende Geduld beim Anlernen meiner Ultraschall- und Dopplerfähigkeiten am Schaffeten, für seine kritische Meinung und die zahlreichen guten Ratschläge und Hilfestellungen bei der Auswertung der erhobenen Daten sowie für seine optimale Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die an mich geglaubt und mir die nötige Zeit zur Fertigstellung meiner Dissertation eingeräumt hat. Auch meinem Vater möchte ich herzlich danken, der mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mich zu jedem Zeitpunkt aufrichtig unterstützt hat.