
Monitoring of fetal heart rate and uterine activity

Margo Graatsma

Monitoring of fetal heart rate and uterine activity

ISBN: 978-90-5335-334-9
Author: Margo Graatsma
Cover design: Ridderprint BV
Lay out: Stephan Lutke Holzik
Printed by: Ridderprint BV

The author gratefully acknowledges financial support for printing of this thesis by: BMA BV (Mosos), Ferring BV, Nordic Pharma BV, Novo Nordisk BV, Medical Dynamics BV, Mediq Direct Diabetes BV.

The author would like to thank Monica Healthcare Ltd (Nottingham, UK) for the provision of the fECG/EHG holter systems and support during the studies described in this thesis. The studies were partly supported financially by an unconditional grant from Monica Healthcare Ltd.

© E. M. Graatsma, Amsterdam, 2010

All rights reserved. Save exceptions stated by the law, no part of this publication may be stored in a retrieval system of any nature, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, included a complete or partial transcription, without the prior written permission of the publishers, application for which should be addressed to the author.

Monitoring of fetal heart rate and uterine activity

Registreren van foetale hartfrequentie en weeënactiviteit

(met een samenvatting in het Nederlands)

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Utrecht
op gezag van de rector magnificus, prof.dr. J.C. Stoof,
ingevolge het besluit van het college voor promoties
in het openbaar te verdedigen op
donderdag 18 november 2010
des middags te 4.15 uur

door

Elisabeth Margo Graatsma

geboren op 16 april 1979 te Gouda

Chapter 9

Summary & general discussion

Summary & general discussion

In this thesis a renewed monitoring technique for fetal heart rate (FHR) and uterine activity has been investigated. Through non-invasive measurements of electrical signals as recorded from the maternal abdomen, both the fetal electrocardiogram (fECG) and uterine electrohysterogram (EHG) can be filtered for calculation of FHR and uterine contractions, respectively. This monitoring technique has been known for over 100 years, however due to technical difficulties clinical implementation has not yet been feasible^{1,2}. Recently, thanks to technical improvements, both fECG - and EHG monitoring have experienced a renewed surge of interest. Moreover, the use of fECG - and EHG signals yield more information compared to FHR and uterine activity as acquired with conventional monitoring techniques. For example, the high resolution characteristics of current fECG monitors offers true beat-to-beat FHR, enabling more specific assessment of the fetal condition in complicated pregnancies³⁻⁶. EHG monitoring holds the promise that it might discriminate between efficient and inefficient contractions, by using power density spectral analysis⁷⁻⁹.

Therefore the aims of part I of this thesis were to validate FHR monitoring using the fetal ECG signal and to study the fetal condition in pregnancies complicated by intra uterine growth restriction (IUGR) and (pre)gestational diabetes by using this technique.

The aims of part II of this thesis were to validate monitoring of uterine contractions using EHG during labour by comparing it to the method of reference, intrauterine pressure recording (IUP), and to study whether non-invasive monitoring of uterine activity using EHG may help to differentiate between normal and dysfunctional term labour in nulliparous women.

PART I

Monitoring of the fetal condition using fetal electrocardiography

In chapter 2 the accuracy and quality of FHR monitoring using the fECG signal were studied. First the accuracy of transabdominal fECG recordings was confirmed by comparison to scalp electrode measurements in 22 women during early labour. Furthermore, the results of antepartum fECG recordings showed optimal recording quality overnight (23:00-07:00h) during maternal sleep. A slight decrease in recording quality was found between 26 and 34 weeks of gestation, which is in line with previous studies¹⁰⁻¹². This transient decrease in recording quality is most probably due to the formation of a vernix caseosa which interferes with electrical conductivity¹⁰, but does not hamper adequate recording in over 90 percent of women³.

Since the obesity epidemic challenges traditional antenatal FHR monitoring technologies, we also studied the association between maternal Body Mass Index (BMI) and fECG

recording quality (Chapter 3). It was remarkable that the quality of fECG-monitoring was not influenced by maternal obesity. This finding indicates that fECG monitoring can be regarded as an alternative in cases where Doppler ultrasound FHR monitoring is hampered by maternal obesity.

After validation of fECG monitoring in terms of accuracy and recording quality, it was the next step to study the potential benefits of fECG monitoring for assessment of fetal wellbeing as compared to conventional FHR monitoring with Doppler ultrasound.

In pregnancies complicated by intra uterine growth restriction monitoring of fetal biometry, FHR, its variability (STV) and Doppler measurements (pulsatility index of the uterine artery) is recommended for assessment of the fetal condition¹³. However, decision making as to when to deliver the growth restricted fetus based remains difficult. With high resolution fECG recorders, true beat-to-beat FHR can be recorded for the calculation of the average acceleration - and deceleration capacity of FHR (AAC and ADC, respectively). These parameters, reflecting the sympathetic and parasympathetic components of the nervous system, have proven to provide better prediction of survival in adults suffering myocardial infarction, however are new in fetal medicine. Previous studies have indicated that chronic nutritional deprivation may lead to a delay or disturbance in functional maturation of the sympathetic nervous system¹³⁻¹⁵. Therefore we hypothesized that separate analysis of the sympathetic and parasympathetic components of FHR might lead to a better recognition of fetal compromise as compared to conventional FHR parameters (rate and variability).

In chapter 4 mean values of FHR, STV, AAC and ADC from recordings in twenty-five IUGR pregnancies were plotted in the reference curves as obtained from ninety control recordings. It was a remarkable finding that 36% (9/25) of AAC and ADC values in IUGR fetuses were below the 2.5th percentile as compared to only 8% (2/25) when using conventional measures of FHR variation (STV values; $p < 0.05$). The degree of Doppler abnormalities did not contribute to the level of deviation of the FHR parameters. These findings suggest that AAC and ADC may well differentiate better between normal and IUGR fetuses. Whether this indicates that AAC and ADC represent a more sensitive parameter of fetal compromise remains to be elucidated in future studies with longitudinal follow up of IUGR fetuses. This might especially be important near term, since discrimination between low risk small for gestational age fetuses and truly growth restricted fetuses is difficult, given the absence of Doppler anomalies at that age^{16,17}.

Similar to fetuses suffering intrauterine growth restriction, fetuses of mothers with pre-gestational diabetes are also at high risk for fetal deterioration. Unfortunately, the etiology for this increased risk is only partly understood. It is most likely associated to maternal hyperglycaemia, and a (sub)acute development of fetal lactic acidosis (due to the combination of high glucose values and a relative hypoxemia)^{18,19}. Occasionally, some of these women indeed indicate that fetal movements decrease in case of

hyperglycaemia. Therefore, we first studied the occurrence of hyperglycaemia in the three trimesters of pregnancy (chapter 5). In addition, the relationship between maternal glucose and fetal heart rate parameters was evaluated by combining continuous subcutaneous glucose monitoring with continuous fECG monitoring (chapter 6).

We hypothesized that glycaemic control would improve with advancing gestation, since severe hypoglycaemia has especially been associated with the first trimester of pregnancy²⁰. We were surprised to find that overall glycaemic control, and the occurrence of both hyper and hypoglycaemia remained relatively stable throughout gestation. However, between individuals large differences were found per trimester of pregnancy, whereas within individuals large variation existed in the course of pregnancy. This indicates that glycaemic control in women with pre-gestational diabetes is highly unpredictable, thereby not only increasing maternal risks associated with poor glycaemic control, but also increasing fetal risks such as macrosomia, and sudden intrauterine death. Difficulties are encountered in the recognition of the fetus at increased risk of deterioration, since routine FHR monitoring can falsely reassure clinicians and since Doppler blood flow measurement in the umbilical artery have failed to identify these fetuses²¹. We hypothesized that FHR monitoring during prolonged excursions of maternal glucose levels might offer insight into the fetal compensatory mechanisms, especially in case of maternal hyperglycaemia. Simultaneous measurements of continuous glucose monitoring and fECG monitoring were performed in 22 women with (pre)gestational diabetes in second half of pregnancy. In this study-group neither hyperglycaemia nor hypoglycaemia had a significant effect on FHR and its short-term variability (STV). However, fetuses showing a hyperglycaemic period had a somewhat higher basal FHR not only during hyperglycaemia but also during the hour prior to the onset of hyperglycaemia when glucose levels were still in the normal range. In other words, most fetuses of women with diabetes tolerate hyperglycaemia well. Whether simultaneous recording of FHR and CGM offers additional value in high risk cases (macrosomia and poor glucose control) needs to be investigated in a larger study population.

In conclusion, our studies using fECG have shown that: True beat-to-beat recordings can be obtained throughout pregnancy, also in obese women. Long recordings are feasible during night time when women are asleep. And some promising observations have been made in IUGR fetuses. This indicates that there will be place for this innovative technique. This will hold especially for monitoring of the IUGR fetus and fetuses of women with diabetes, although this has to be substantiated in larger series. Moreover, this technique may be used in home monitoring of pregnancies at risk and for indications warranting prolonged recordings, such as in the assessment of the effects of medication given to treat fetal tachycardia. In this respect it should also be emphasized, that when the electrode position is adequate, prolonged recordings can be made without adjustment, with is in

contrast to the conventional Doppler recording of FHR. Moreover, fECG monitoring is truly non-invasive, again in contrast to Doppler recording.

PART II

Monitoring uterine contractions using electrohysterography

The objective of chapter 7 was to validate electrohysterography (EHG) as a method for uterine activity monitoring during labour by comparing with the reference test, intra uterine pressure (IUP) recordings. Following thirty-two simultaneous recordings of EHG and IUP in labour we concluded that EHG detects uterine contractions accurately, but the contractions characteristics as measured with IUP (amplitude and duration) were not directly comparable. The latter was possibly due to the different nature of the signals measured (electrical activity versus pressure).

As outlined in the introduction of this thesis, EHG offers more than recognition of the presence of uterine contractions. When EHG is analyzed using a power density spectrum, it can be utilized to study (dys-)functional uterine activity. Given the relatively high proportion of low risk nulliparous women undergoing a Caesarean section (CS) because of arrest of labour (despite augmentation and continuous monitoring of uterine activity)^{22,23}, additional information regarding the characteristics of uterine activity might well lead to an earlier recognition and treatment of dysfunctional uterine activity.

In chapter 8 we described the preliminary results of our study using non-invasive registrations of uterine activity using EHG to differentiate between normal term labour and arrest of labour. Uterine activity during (induced or spontaneous) labour was measured using EHG in nulliparous women with singleton pregnancies in cephalic position at term (≥ 37 weeks). Progress of labour was monitored using standard cervical examination from admission to delivery. Electrical activity of the myometrium during contractions was characterized by its power density spectrum (PDS). Peak frequencies (PF) of the PDS observed in women undergoing CS for failure to progress were compared to those of women reaching full cervical dilation using a matched case-control analysis. A total of 95 EHG-recordings were analyzed, of which 50 were performed during spontaneous and 45 during induced labour. CS was performed in 19 women because of arrest of labour (10 in spontaneous -, 9 in induced labour). In both groups the peak frequency increased significantly with increasing cervical dilatation, which is in agreement with studies on preterm labour^{7,8}. PDS was higher (borderline significant) in women with CS for first stage labour arrest compared to women reaching full cervical dilation (OR 1.75; 95%CI [0.97 – 3.16]). This effect was present in case of spontaneous labour but not in induced labour. In conclusion, labour arrest showed a trend towards an association with abnormal myometrial depolarisation patterns (i.e. higher peak frequencies) in spontaneous term labour.

In part II of this thesis we presented our first results on a renewed EHG technique for monitoring of uterine activity. Limitations of conventional techniques have enhanced the search for a true non-invasive technique, which preferably would also correlate to relevant clinical outcomes such as progress of labour, or identification of true preterm labour.

Our validation study on EHG has shown that uterine activity can be monitored accurately in term labour²⁴. This is in line with findings from other research groups who reported similar data while using different devices and signal analysis techniques²⁵⁻²⁷. Work still needs to be undertaken to reach uniformity in the acquisition and processing of the uterine electrical signal.

The preliminary results from this thesis on differences in peak frequency of efficient and inefficient contractions during labour (chapter 8) together with the findings of other groups on propagation patterns seem to indicate that EHG may give access to additional and clinical relevant information not provided by either tocodynamometry or IUPC²⁸⁻³⁰. Obviously, these results need to be confirmed by large scale studies and coupled to interventions to evaluate their clinical relevance during labour. Encouraged by those findings one can, however, already think of other fields of application of EHG. It can potentially be complementary in the assessment of women with induced labour or threatened preterm labour. Currently the mode of induction of labour, using local hormonal therapy (prostaglandins), or oxytocin infusion, is based on digital assessment of cervical ripening (Bishop score). Unfortunately, the process (and progress) of labour following cervical ripening with prostaglandins or augmentation with oxytocin is highly unpredictable. Potentially EHG analysis of the uterus could give additional information on the stage of uterine ripening, thereby facilitating the choice and/or dosage of treatment. Furthermore, the role of labour augmentation needs to be studied more in detail since recent research implies that arrest of labour due to uterine exhaustion might not benefit from extra uterine stimulation through administration of oxytocin³¹.

Preterm labour is another area of great interest. For women with threatened preterm labour the recognition of 'true' preterm labour would dramatically reduce the number of unnecessary treatments since approximately 70% of women admitted to hospital with threatened preterm labour eventually deliver at term³². Several research groups have already published interesting results on the capacity of EHG to distinguish between preterm contractions leading to short term delivery or not^{8,25}. A recent article considering EHG characteristics of contractions before and after tocolysis in threatened preterm labour is of great interest in this context³⁰. It shows that clinically successful tocolysis is reflected by a decrease of the peak frequency of contractions registered by EHG. This is in line with other studies showing that the higher the peak frequency, the higher the risk of an imminent preterm delivery^{7,8}.

Concluding, EHG while still having to be standardized, is now established as an accurate technique to measure the incidence of contractions during labour. Moreover, there is converging evidence towards a possible role in the diagnosis of preterm labour and encouraging preliminary results from our group and others over a potentially clinically relevant role in the understanding of dysfunctional labour.

Main conclusions of this thesis

- Fetal ECG recording is a valid and accurate and truly non-invasive method for FHR monitoring in the (obese) pregnant population during the second half of gestation.
- Reference ranges of FHR and its short term variation as recorded with fECG monitoring are comparable to those recorded with conventional cardiotocography.
- FHR monitoring using high resolution fECG devices offers true beat-to-beat FHR with an accuracy of 1 ms, potentially offering more accurate assessment of fetal cardiovascular (patho-)physiology.
- Differentiation between contributions of the sympathetic and parasympathetic branches of the nervous system on FHR regulation may offer a more specific assessment of the condition of the IUGR fetus.
- Continuous and simultaneous recording of maternal glucose and fetal heart rate in women with type 1 diabetes, enables to study their interaction.
- In women with type 1 diabetes large variations in glucose values are present in all trimesters of pregnancy.
- In these women the fetus generally tolerates both hypo and hyperglycaemia well, but it remains uncertain if this will hold for the total population
- With electrohysterography (EHG) uterine contractions can be adequately identified during labour. Power density spectral analysis of EHG offers additional information on the efficiency of uterine activity.
- Interpretation of EHG-validation studies is complicated by the lack of uniformity in EHG signal acquisition and processing.
- Labour arrest may be associated with abnormal myometrial depolarization patterns in spontaneous term labour.

Reference List

1. Steer CM, Hertsch GJ. Electrical activity of the human uterus in labor; the electrohysterograph. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1950 Jan;59(1):25-40.
2. Roche JB, HON EH. The fetal electrocardiogram. V. comparison of lead systems. *Obstet.Gynecol.* 1965 08/15;92(0002-9378):1149-1159.
3. Graatsma EM, Jacod BC, van Egmond LA, Mulder EJ, Visser GHA. Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *BJOG* 2009 Jan;116(2):334-7; discussion 337-8.
4. Taylor MJ, Thomas MJ, Smith MJ, Oseku-Afful S, Fisk NM, Green AR, et al. Non-invasive intrapartum fetal ECG: preliminary report. *BJOG* 2005 08;112(1470-0328; 8):1016-1021.
5. Cleal JK, Thomas M, Hanson MA, Paterson-Brown S, Gardiner HM, Green LR. Noninvasive fetal electrocardiography following intermittent umbilical cord occlusion in the preterm ovine fetus. *BJOG* 2010 Mar;117(4):438-444.
6. van Laar JO, Peters CH, Vullings R, Houterman S, Bergmans JW, Oei SG. Fetal autonomic response to severe acidaemia during labour. *BJOG* 2010 Mar;117(4):429-437.
7. Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, Schlembach D, Saade GR. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005 Jul;193(1):23-29.
8. Maner WL, Garfield RE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet.Gynecol.* 2003 Jun;101(6):1254-1260.
9. Marque CK, Terrien J, Rihana S, Germain G. Preterm labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007 Jun 1;7 Suppl 1:S5.
10. Oldenburg JT, Macklin M. Changes in the conduction of the fetal electrocardiogram to the maternal abdominal surface during gestation. *Obstet.Gynecol.* 1977 10/15;129(0002-9378; 4):425-433.
11. Crowe JA, Woolfson MS, Hayes-Gill BR, Peasgood W, Mohd-Ali MA, Huang Y, et al. Antenatal assessment using the FECG obtained via abdominal electrodes. *J.Perinat.Med.* 1996;24(0300-5577; 1):43-53.
12. Pieri JF, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Spencer CJ, Bhogal K, James DK. Compact long-term recorder for the transabdominal foetal and maternal electrocardiogram. *Med.Biol.Eng.Comput.* 2001 01;39(0140-0118; 1):118-125.
13. Visser G.H.A. Monitoring the growth-restricted fetus during the preterm period. In: Petraglia F., Gabbe S.G., Weiss G., Strauss J.F., editors. *Preterm Birth: Mechanisms, Mediators, Prediction, Prevention and Interventions.* first ed.: Informa Healthcare; 2007. p. 192.

14. Gagnon R, Hunse C, Bocking AD. Fetal heart rate patterns in the small-for-gestational-age human fetus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1989 Sep;161(3):779-784.
15. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004 Oct;111(10):1031-1041.
16. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J.Perinat.Med.* 2010 May;38(3):239-246.
17. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2001 12;18(0960-7692; 6):564-570.
18. Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1993 Mar;100(3):227-233.
19. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Molsted-Pedersen L, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1385-1389.
20. Kerssen A, de Valk HW, Visser GHA. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *BJOG* 2004 09;111(1470-0328; 9):919-924.
21. Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993 Feb;168(2):645-652.
22. Gifford DS, Morton SC, Fiske M, Keeseey J, Keeler E, Kahn KL. Lack of progress in labor as a reason for cesarean. *Obstet.Gynecol.* 2000 Apr;95(4):589-595.
23. Menacker F. Trends in cesarean rates for first births and repeat cesarean rates for low-risk women: United States, 1990-2003. *Natl.Vital Stat.Rep.* 2005 Sep 22;54(4):1-8.
24. Jacod BC, Graatsma EM, Van Hagen E, Visser GHA. A validation of electrohysterography for uterine activity monitoring during labour. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2010 Jan;23(1):17-22.
25. Maul H, Maner WL, Olson G, Saade GR, Garfield RE. Non-invasive transabdominal uterine electromyography correlates with the strength of intrauterine pressure and is predictive of labor and delivery. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2004 May;15(5):297-301.
26. Euliano T, Skowronski M, Marossero D, Shuster J, Edwards R. Prediction of intrauterine pressure waveform from transabdominal electrohysterography. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2006 Dec;19(12):811-816.
27. Rabotti C, Mischi M, van Laar JO, Oei GS, Bergmans JW. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol.Meas.* 2008 Jul;29(7):829-841.

28. Euliano TY, Marossero D, Nguyen MT, Euliano NR, Principe J, Edwards RK. Spatiotemporal electrohysterography patterns in normal and arrested labor. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2009 Jan;200(1):54.e1-54.e7.
29. Rabotti C, Mischi M, Oei G, Bergmans J. Noninvasive estimation of the electrohysterographic action-potential conduction velocity. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 2010 May 10.
30. Vinken MP, Rabotti C, Mischi M, van Laar JO, Oei SG. Nifedipine-induced changes in the electrohysterogram of preterm contractions: feasibility in clinical practice. *Obstet.Gynecol.Int.* 2010;2010:325635.
31. Quenby S, Pierce SJ, Brigham S, Wray S. Dysfunctional labor and myometrial lactic acidosis. *Obstet.Gynecol.* 2004 Apr;103(4):718-723.
32. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2006 Apr;27(4):368-372.

Addendum

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden nieuwe methoden beschreven voor het meten van de hartfrequentie van het ongeboren kind (de foetus) tijdens de zwangerschap (Deel I) en voor het meten van baarmoedercontracties (weeën) tijdens de bevalling (Deel II).

Deel I

Foetale bewaking met het foetale elektrocardiogram

Voor een goede afloop van de zwangerschap en bevalling is het van belang om inzicht te verkrijgen in de conditie van de foetus. Wanneer er sprake is van moederlijke ziekte (bijvoorbeeld bij diabetes mellitus, hypertensie, medicatie gebruik, etc.) of achterblijven van de groei van de foetus, dan is frequente bepaling van de foetale conditie noodzakelijk. In het tweede deel van de zwangerschap kan de conditie van de foetus worden beoordeeld met ultrageluidsmetingen van foetale hartfrequentie (cardiotocografie; CTG). Deze methode heeft echter een aantal nadelen; een hoog signaalverlies bij bewegingen van de foetus buiten het gebied van de ultrageluidstransducer, slechte signaalkwaliteit bij vrouwen met veel abdominaal vetweefsel en het ‘invasieve’ karakter van ultrageluidsbelasting bij langdurige en frequente hartfrequentie metingen¹. Daarnaast ervaren de zwangeren een meting vaak als niet prettig vanwege een beperkte bewegingsvrijheid en omdat de elastische banden die de transducer op zijn plaats houden vaak strak zijn aangetrokken¹.

Een alternatieve methode is het meten van de foetale hartfrequentie met het foetale elektrocardiogram (fECG). Het ECG is voornamelijk bekend vanuit de volwassen geneeskunde. In de verloskunde wordt het fECG momenteel alleen gebruikt voor hartfrequentiemetingen tijdens de bevalling. Na het breken van de vliezen kan via een schedelelektrode het fECG signaal worden opvangen. Gedurende de zwangerschap kan het foetale ECG ook worden geregistreerd op de moederlijke buikwand, hoewel tot nu toe alleen in wetenschappelijke setting. Het foetaal ECG wordt opgevangen via (non-invasieve) plakelektrodes op de zwangere buik (transabdominaal), om zo met het fECG signaal een foetale hartfrequentie te berekenen (figuur 1). Voorheen werd deze transabdominale registratie van het fECG bemoeilijkt door ‘elektrische ruis’ van onder andere het moederlijke ECG, moederlijke en foetale beweging of spieractiviteit. Na verbetering van de ‘filter-techniek’ van het foetale ECG lijkt dit probleem grotendeels opgelost te zijn^{1,2}.

De beperkingen van hartfrequentiemetingen met ultrageluid, zoals hierboven vermeld vormen geen probleem bij de fECG techniek; het fECG signaal kan ongeacht de foetale ligging worden opgevangen, het non-invasieve karakter (er wordt geen signaal de buik ingestuurd, slechts opgevangen) maakt langdurig meten ongevaarlijk. Tenslotte biedt deze

methode behoud van mobiliteit, wat door zwangere vrouwen als comfortabel wordt beschouwd. Daarnaast bieden foetale hartfrequentiemetingen met fECG als voordeel dat de precieze slag-tot-slag ('beat-to-beat') variabiliteit van de foetale hartfrequentie kan worden berekend. Men veronderstelt dat het berekenen van 'beat-to-beat' variabiliteit meer informatie oplevert over de conditie van de foetus dan foetale hartfrequentie alleen³⁻⁶.

Figuur 1: AN24 - foetale ECG (en weeën) monitor (Monica Healthcare Ltd., Nottingham, UK).



Validatie van de foetale ECG techniek

Voordat een (nieuwe) medische techniek in de patiëntenzorg gebruikt kan worden moet deze gevalideerd worden ten opzichte van bestaande technieken. Daarom wordt in hoofdstuk 2 de kwaliteit van langdurige fECG hartfrequentie metingen in het tweede deel van de zwangerschap beschreven. Tevens wordt de nauwkeurigheid van de transabdominale fECG methode gevalideerd ten opzichte van de gouden standaard die bestaat uit foetale ECG metingen tijdens de bevalling, zoals gemeten met een schedelelektrode. In totaal is bij 150 zwangeren (zwangerschapsduur tussen 20 en 41 weken) gedurende gemiddeld 15 uur een eenmalige fECG meting verricht. Daarnaast is bij 22 vrouwen tijdens de bevalling een gelijktijdige meting gedaan van abdominaal fECG met plakelektroden en fECG zoals gemeten met de schedelelektrode. Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat fECG metingen kwalitatief goed zijn, met name gedurende de nacht wanneer de zwangere slaapt en het foetale ECG signaal niet wordt verstoord door elektrische (spier)activiteit. Eerder onderzoek suggereerde dat het ontstaan van de vernix (de 'smeerlaag' rondom de foetus) tussen 28 en 34 weken zwangerschap de fECG signaalgeleiding bemoeilijkt en daardoor een verminderde fECG kwaliteit oplevert in deze zwangerschapsperiode^{1,2,7}. Gezien de geringe (maar significante daling) in fECG signaalkwaliteit in onze studie kunnen wij deze bevinding bevestigen. Verder wordt in

hoofdstuk 3 beschreven dat de kwaliteit van fECG hartfrequentiemetingen (in tegenstelling tot het CTG) niet wordt beïnvloed door de body mass index (BMI) van de moeder. Bovenstaande bevindingen bevestigen dat de fECG techniek een nauwkeurige en kwalitatief goede methode is voor het meten van de foetale hartfrequentie bij zwangere vrouwen in het tweede deel van de zwangerschap.

Toepassingen van de foetale ECG techniek

Een aantal parameters van de foetale hartfrequentie zijn van belang wanneer hartfrequentiemetingen worden verricht bij gecompliceerde zwangerschappen; de basis hartfrequentie, de mate van hartfrequentie variabiliteit (korte termijn variabiliteit) en de aan- of afwezigheid van acceleraties en deceleraties (d.w.z. kortdurende toename- en afname van de hartfrequentie). Bij zwangerschappen gecompliceerd door intra uteriene groeirestrictie (IUGR) wordt voornamelijk gekeken naar de mate van korte termijn variabiliteit en de aanwezigheid van deceleraties: verminderde variabiliteit en de aanwezigheid van deceleraties voorspellen een verminderde conditie van de foetus. Naast beoordeling van de verschillende hartfrequentie parameters is bij IUGR foetussen ook de doorstroming van de foetale bloedvaten van belang, zoals gemeten met Doppler-ultrageluid.

Hoewel op basis van korte termijn variabiliteit in combinatie met Doppler-metingen geen eenduidig (klinisch) beleid kan worden afgestemd, zijn dit momenteel de enige beschikbare foetale parameters. Afhankelijk van de resultaten moet een keuze worden gemaakt voor het voortzetten van de zwangerschap, met het risico van plotselinge verslechtering van de foetale conditie, of voor het nastreven van de bevalling, waarbij de risico's van een vroeggeboorte aanwezig zijn. In hoofdstuk 4 wordt een nieuwe parameter van de foetale hartfrequentie beschreven die mogelijk bijdraagt aan het vroegtijdig herkennen van een verminderde of een verslechterende conditie van de IUGR foetus.

Recent onderzoek heeft een nieuwe foetale hartfrequentie parameter opgeleverd die mogelijk een betere voorspeller is voor de conditie van de IUGR foetus vergeleken met de korte termijn variabiliteit^{4,5}. Deze nieuwe parameter maakt onderscheid tussen de sympathische - en parasympathische invloed op de foetale hartfrequentie. Aangezien de nieuwe sympathische - (AAC; average acceleration capacity) en parasympathische (ADC; average deceleration capacity) parameters nog niet eerder zijn beschreven in gezonde zwangerschappen zijn in hoofdstuk 4 allereerst de AAC en ADC waarden bestudeerd bij ongecompliceerde zwangerschappen in het verloop van de tweede helft van de zwangerschap. Ter vergelijking worden ook de basis hartfrequentie en korte termijn variabiliteit zoals gemeten met de fECG techniek vanaf 20 weken zwangerschapsduur vermeld. Vervolgens is een voorlopige analyse verricht van 25 zwangerschappen gecompliceerd door IUGR waarbij de waarden van de basis hartfrequentie, korte termijn variatie, AAC en ADC zijn vergeleken met de normaalwaarden zoals verkregen vanuit negentig ongecompliceerde zwangerschappen. In dit hoofdstuk wordt aangetoond dat

een significant groter percentage van de AAC en ADC waarden van zwangerschappen gecompliceerd door foetale IUGR (36%; 9/25) onder de 2.5de percentiel van de normaalwaarden wordt gemeten in vergelijking met de korte termijn variabiliteit (8%; 2/25). Daarnaast valt op dat abnormale waarden van foetale bloedvatdoorstroming (Doppler) niet geassocieerd zijn met afwijkende AAC en ADC waarden.

Deze bevindingen suggereren dat AAC en ADC beter onderscheid kunnen maken tussen normale en IUGR foetussen. Of AAC en ADC ook een betere voorspellende waarde hebben voor het herkennen van het verslechteren van de foetale conditie van IUGR foetussen moet worden bestudeerd in toekomstig onderzoek met longitudinale follow up van de IUGR foetussen. Een dergelijk onderzoek is voornamelijk van belang bij groeirestrictie rondom de a terme datum, aangezien Doppler ultrageluid metingen van de foetale bloedvaten rondom de a terme datum niet tot nauwelijks voorspellend zijn voor het herkennen van een verslechtering van de foetale conditie⁸.

Net als bij zwangerschappen gecompliceerd door IUGR, hebben foetussen van moeders met diabetes mellitus eveneens een verhoogde kans op een verslechterde foetale conditie²⁶. Helaas wordt de achtergrond van dit verhoogde risico maar deels begrepen. Hoogstwaarschijnlijk is er een associatie met hoge bloedsuiker waarden van de zwangere (maternale hyperglycaemie) en een (sub)acute ontwikkeling van foetale verzuring (lactaat acidose), door een combinatie van hoge bloedglucosewaarden en relatief zuurstofgebrek (hypoxie)^{9,10}. Tijdens poliklinische bezoeken van zwangeren met diabetes valt op dat sommige vrouwen verminderde foetale bewegingen opmerken ten tijde van verhoogde bloedglucose waarden. Deze bevinding gaf aanleiding om allereerst inzicht te krijgen in het voorkomen van hyperglycaemieën in de drie trimesters van de zwangerschap bij vrouwen met type 1 diabetes mellitus (hoofdstuk 5). Vervolgens wordt in hoofdstuk 6 beschreven of de foetus reageert op schommelingen van moederlijke bloedsuikerwaarden.

In hoofdstuk 5 wordt onderzoek beschreven waarbij bij 26 vrouwen met type 1 diabetes in elk trimester van de zwangerschap gedurende 48 uur een continue subcutane glucose meting is verricht. Voor aanvang van het onderzoek werd de hypothese geformuleerd dat met het vorderen van de zwangerschap een betere glucose regulatie zou optreden (met minder hyperglycaemieën). Deze hypothese was gebaseerd op het feit dat hypoglycaemieën (lage bloedsuikers), en daarbij frequent optredende reactieve hyperglycaemieën, voornamelijk beschreven zijn in het eerste trimester van de zwangerschap¹¹. Als uitkomstmaten van het onderzoek worden het voorkomen van hyper- en hypoglycaemieën, de gemiddelde glucose waarde, de standaard deviatie en de variabiliteit in glucosewaarden van de een op de andere dag (glucose dag-na-dag variabiliteit) beschreven.

Uit de resultaten van hoofdstuk 5 blijkt dat de mate van glucose regulatie en het voorkomen van hypo- en hyperglycaemieën relatief onveranderd blijven gedurende de

zwangerschap. Echter, op individueel niveau zijn de verschillen voor de verschillende maten van glucose regulatie erg groot en is het individuele verloop van glucose regulatie volstrekt onvoorspelbaar. Hierdoor bestaat niet alleen een hoog risico voor de (slecht gereguleerde) zwangere met diabetes, maar ook voor de foetus. De belangrijkste risico's voor de foetus zijn overgewicht (geboortegewicht \geq 90ste percentiel) en plotseling intra-uterien overlijden.

Bij zwangerschappen gecompliceerd door maternale diabetes mellitus kan het van betekenis zijn om te weten hoe de foetus reageert op schommelingen van de moederlijke glucose waarden. Immers, de aanwezigheid van hyperglycaemie bij een bovengemiddeld gegroeide foetus in combinatie met een onrijp placentabed kan lactaat vorming (dan wel lactaat stapeling) veroorzaken, met uiteindelijk intra-uterien overlijden als gevolg^{9,10}. Helaas is in deze context het routinematig verrichten van foetale hartfrequentie metingen weinig zinvol omdat de meeste vrouwen ten tijde van het polikliniek bezoek een normale glucose waarde zullen hebben. Daarnaast is het induceren van hyperglycaemie ethisch onverantwoord. Een alternatief voor het meten van de foetale reactie op hoge en lage bloedglucose waarden is het observeren van de spontaan optredende schommelingen in bloedglucose waarden. Dit is mogelijk door simultane metingen van de foetale hartfrequentie (zoals gemeten met de fECG monitor) en maternale glucose waarden (zoals gemeten met continue subcutane glucose metingen) te verrichten. In hoofdstuk 6 wordt het onderzoek beschreven waarbij 28 simultane hartfrequentie en glucose metingen zijn verricht bij vrouwen met (zwangerschaps-) diabetes. De resultaten tonen geen significant effect van hypo- of hyperglycaemie op de foetale hartfrequentie en korte termijn variabiliteit van de hartfrequentie. Echter, voorafgaand aan en ten tijde van hyperglycaemie is de foetale hartfrequentie licht verhoogd. Uit de resultaten van deze studie kan worden geconcludeerd dat het voorkomen van hoge bloedglucose waarden door de meeste foetussen redelijk tot goed wordt verdragen. Dit geldt ook voor lage bloedglucose waarden. Vervolgonderzoek moet aantonen of het simultaan verrichten van foetale hartfrequentie metingen en continue glucose metingen een bijdrage levert in de zorg voor zwangeren met diabetes mellitus met een hoog risico op complicaties.

Samenvattend, wordt in deel I van dit proefschrift beschreven dat (beat-to-beat) fECG metingen gedurende de tweede helft van de zwangerschap kunnen worden verricht, ook bij zwangeren met obesitas (BMI \geq 30 kg/m²). Langdurige metingen zijn voornamelijk zinvol gedurende de nacht wanneer de zwangere slaapt. Deze metingen zijn veilig voor de foetus dankzij het niet-invasieve karakter van de techniek. Herpositioneren van de plakelektroden is niet nodig (de laatste twee aspecten zijn in tegenstelling tot ultrageluid CTG). Het feit dat langdurig meten mogelijk is maakt dat deze techniek ook geschikt voor het bestuderen van effecten van medicatie op de foetus, zoals bij de behandeling van foetale tachycardie. Ten slotte zijn de resultaten zoals beschreven bij zwangerschappen

gecompliceerd door IUGR veelbelovend en bevestigen dat verder onderzoek met deze techniek goed mogelijk is.

Deel II

Weeënregistratie met behulp van elektrohysterografie

Men spreekt van 'de bevalling' wanneer regelmatige, pijnlijke weeën leiden tot veranderingen van de baarmoedermond (verstrijken en ontsluiting). Om inzicht te krijgen in het karakter van weeën worden de frequentie en duur van weeën gemeten. Hoewel weeënregistratie op verschillende manieren kan worden verricht, zijn de meest gebruikelijke methoden gebaseerd op het meten van drukverschillen. Dit kan zowel uitwendig door middel van tocodynamometrie als ook inwendig met behulp van een (met vocht gevulde) intra-uteriene druk katheter. Uitwendige tocodynamometrie is veilig gezien het non-invasieve aspect en is gemakkelijk in het gebruik. Echter, de kwaliteit van weeënregistratie is met deze methode niet alleen afhankelijk van de juiste plaatsing van de sensor op de zwangere buik, maar wordt tevens negatief beïnvloed door (moederlijke en foetale) bewegingen en een hoge BMI¹². Weeënregistratie met intra-uteriene druk katheters (ook wel druklijnen genoemd) wordt sinds kort ontraden. Deze veranderde instelling ten aanzien van het gebruik is niet alleen tot stand gekomen door de zeldzame associatie met baarmoederperforatie of placenta losraking, maar ook omdat recent onderzoek heeft aangetoond dat zowel het gebruik van druklijnen als ook het gebruik van uitwendige tocodynamometrie in het algemeen geen gezondheidswinst opleveren¹³. Deze bevinding is niet geheel onverwacht aangezien beide methoden slechts de frequentie en duur van weeën kunnen meten, en geen inzicht geven in de efficiëntie van weeën. Een nieuwe methode van weeënregistratie kan wellicht meer inzicht geven in de efficiëntie van weeën. Deze methode heet elektrohysterografie (hyster = baarmoeder) en is gebaseerd op het meten van de elektrische activiteit van de baarmoeder tijdens een wee. De elektrische activiteit wordt opgevangen door middel van plakelektrodes, die (net als bij het foetale ECG) worden geplakt op de buik van de zwangere (zie Figuur 1). Elektrohysterografie (EHG) is al 50 jaar bekend, maar is pas sinds kort in de belangstelling komen te staan, mede door technische verbeteringen. Daarnaast geeft EHG de mogelijkheid om de opbouw van weeën vanuit de contracties van baarmoederzellen (myometrium cellen) in detail te bestuderen. Dit is mogelijk door het analyseren van de elektrische activiteit die tijdens een wee gegenereerd wordt door de verschillende myometrium cellen. Hoewel meerdere technieken beschikbaar zijn voor het analyseren van elektrische (myometrium) activiteit, is tot nu toe de meeste ervaring opgedaan met het 'power density spectrum' (PDS)¹⁴⁻¹⁹. Deze techniek maakt het mogelijk om tussen de ogenschijnlijke chaos van depolarisaties van de verschillende myometrium cellen de frequentie te identificeren waarmee de meeste cellen contraheren. Deze frequentie wordt de peak frequency genoemd. Met behulp van het power density spectrum hebben

verschillende onderzoeksgroepen al aannemelijk gemaakt dat er wél onderscheid kan worden gemaakt tussen efficiënte en inefficiënte weeën)²⁰⁻²².

Validatie van EHG weeënregistratie

Zoals eerder in deze samenvatting beschreven voor de ECG-techniek, geldt ook voor weeënregistratie met behulp van EHG, dat alvorens gebruik in wetenschappelijke of klinische setting gerechtvaardigd is, deze methode gevalideerd moet worden ten opzichte van de gouden standaard. In hoofdstuk 7 wordt de validatie van de EHG techniek ten opzichte van de intra-uteriene druklijn beschreven. Hierbij moet vermeld worden dat het gebruik van intra-uteriene druklijnen ten tijde van de uitvoering van dit onderzoek nog als gangbaar werd beschouwd. In het onderzoek beschreven in hoofdstuk 7 werden bij 32 vrouwen tijdens de bevalling gelijktijdige weeënregistraties verricht met zowel de intra-uteriene druklijn als met de EHG methode. De technieken werden vergeleken op basis van de frequentie, de duur en de amplitude van de weeën. Uit het onderzoek blijkt dat de EHG methode het aantal weeën (de frequentie) adequaat kan meten, maar dat de duur en amplitude van de weeën niet goed overeen komt met de duur en amplitude zoals gemeten met de druklijn. Deze laatste bevinding is niet geheel onverwacht gezien de verschillende aard van de registratiemethodes (druk versus elektrische activiteit).

Toepassingen van EHG weeënregistratie

Zoals eerder vermeld kan de EHG methode, na analyse van het power density spectrum, méér dan alleen de frequentie van weeën meten. Weeënregistratie met behulp van EHG wordt verondersteld onderscheid te kunnen maken tussen efficiënte weeën (leidend tot ontsluiting) en inefficiënte weeën (niet vorderende ontsluiting)¹⁴. Bij a terme zwangerschappen kan het tijdig herkennen van inefficiënte weeën gezondheidswinst opleveren gezien het relatief hoge aantal laag-risico nulliparae (vrouwen die voor het eerst gaan bevallen) die een keizersnede krijgen in verband met de diagnose 'niet vorderende ontsluiting'. Als inefficiënte weeën in een eerder stadium worden herkend, dan kan de weeënactiviteit bijvoorbeeld tijdig worden gestimuleerd met weeënopwekkende medicatie (oxytocine).

In hoofdstuk 8 worden de voorlopige resultaten beschreven van een lopend onderzoek naar EHG registraties tijdens de (a terme) bevalling om onderscheid te maken tussen efficiënte en inefficiënte weeënactiviteit. Bij niet vorderen van de ontsluiting (NVO) en een daarop volgende keizersnede, werd aangenomen dat inefficiënte weeën daar (grotendeels) aan ten grondslag lagen. In deze studie onderzoeken wij of de karakteristieken van weeën bij vrouwen die een keizersnede krijgen in verband met NVO verschillen van die bij vrouwen met een normaal ontsluitingspatroon.

Zwangeren met een eenling in hoofdligging en een zwangerschapsduur van meer dan 37 weken werden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Onderscheid wordt gemaakt tussen zwangeren met een spontaan begin van de bevalling en vrouwen waarbij de

bevalling wordt ingeleid. Bij deelname worden de weeën tot aan de geboorte van het kind met de EHG methode geregistreerd en de voortgang van de ontsluiting bepaald met behulp van vaginale touchers (standaard elke 2 uur of wanneer anderzijds geïndiceerd). De EHG karakteristieken (peak frequentie; PF) van weeën van zwangeren die een keizersnede kregen in verband met NVO zijn vergeleken met die van vrouwen die een spontane bevalling ondergingen (matched case-control analyse). In totaal kregen 9/45 zwangere vrouwen een keizersnede in verband met NVO nadat de bevalling was ingeleid en 10/50 zwangere vrouwen kregen een keizersnede na een spontaan begin van de bevalling. De voorlopige resultaten van dit lopende onderzoek tonen allereerst dat de peak frequentie van weeën stijgt met vorderende baring. Daarnaast is de peak frequentie hoger bij zwangeren die een keizersnede krijgen in verband met NVO, vergeleken met zwangeren die volledige ontsluiting bereiken. Dit effect werd alleen gezien bij vrouwen met een spontaan begin van de bevalling, en niet wanneer de bevalling wordt ingeleid. Deze voorlopige resultaten suggereren dat een niet vorderende baring geassocieerd is met abnormale elektrische (myometrium) activiteit van de baarmoeder.

In deel II van dit proefschrift is een nieuwe methode voor het registreren van weeënactiviteit beschreven. Niet alleen de beperkte waarde van huidige beschikbare methoden, maar ook het feit dat weeënregistratie met EHG mogelijk inzicht kan geven in relevante klinische uitkomsten, zoals het vorderen van de baring, of het herkennen van voortijdige weeënactiviteit, heeft aangezet tot de ontwikkeling dan wel verbetering van EHG registraties.

De validatie studie in hoofdstuk 7 heeft aangetoond dat (a terme) weeënregistratie met EHG nauwkeurig is. Ondanks het gebruik van verschillende apparatuur en analyse technieken komen de resultaten zoals beschreven in hoofdstuk 7 overeen met bevindingen van andere onderzoeken^{15,17,23,24}. Het verdient aanbeveling om in de toekomst te werken naar een meer eenduidige wijze van analyseren van de EHG data om zo studieresultaten beter te kunnen vergelijken of interpreteren.

De voorlopige resultaten van hoofdstuk 8 ten aanzien van verschillen in peak frequentie bij efficiënte en inefficiënte weeën, vormen samen met bevindingen van eerder onderzoek naar het verloop van de richting van weeën een indicatie dat EHG méér potentie heeft voor het herkennen van pathologie in het verloop van de ontsluiting dan de huidige weeënregistratie methoden (IUD en externe tocodynamometrie)^{20-22,24}. Naast het afronden van de lopende studie (hoofdstuk 8) zullen bij toekomstig onderzoek de EHG resultaten moeten worden gekoppeld aan interventies (bijstimuleren van de bevalling, keizersnede) om de klinische relevantie van deze techniek te kunnen evalueren. Naast het huidige beschreven onderzoek zijn er nog meer indicaties waarbij het belang van EHG registraties kan worden onderzocht, zoals bij het beoordelen van de wijze van inleiden van de bevalling en ook bij zwangeren met een dreigende vroeggeboorte.

Momenteel wordt de wijze van inleiden van de bevalling bepaald aan de hand van de Bishop score, waarbij de mate van rijping van de baarmoedermond doorslaggevend is voor enerzijds het toedienen van lokale hormonale behandeling (primen met prostaglandines) of anderzijds intraveneuze toediening van weeën stimulerende middelen (oxytocine). Helaas is het verloop van de bevalling, hetzij na priming van de baarmoedermond, hetzij bij intraveneuze behandeling, erg onvoorspelbaar. Wellicht dat hier een rol is weggelegd voor EHG weeënregistratie. Mogelijk kan met behulp van EHG metingen inzicht worden verkregen in de mate van rijping van de baarmoeder (in tegenstelling tot rijping van de baarmoedermond), zodat hiermee de dosering en timing van behandeling beter kunnen worden afgesteld. Daarnaast kan bijstimulatie van de baring met intraveneuze toediening van oxytocine meer in detail worden bestudeerd met EHG metingen. Dit is met name interessant gezien de resultaten van recent onderzoek waarbij is aangetoond dat bijstimulatie bij zwangeren met NVO niet effectief lijkt omdat de baarmoeder mogelijk al dusdanig is uitgeput dat bijstimulatie geen effect meer kan bewerkstelligen²⁵.

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat slechts 30% van de zwangeren bij wie dreigende vroeggeboorte wordt gediagnosticeerd daadwerkelijk voortijdig gaan bevallen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat met de huidige technieken 'echte' vroeggeboorte moeilijk te herkennen is. Verschillende onderzoeken hebben gesuggereerd dat met EHG dreigende vroeggeboorte mogelijk beter herkend kan worden^{16,21}. Daarnaast is recent een artikel verschenen dat het karakter van premature weeën voor en na toediening van weeënremmende medicatie (tocolyse) heeft bestudeerd. Hierbij is klinisch effectieve weeenremming geassocieerd met een afname van de peak frequentie van weeën²⁰. Deze bevinding komt overeen met eerdere bevindingen dat er bij een hogere peak frequentie een hoger risico bestaat op vroeggeboorte^{14,16}.

Samenvattend is EHG een gevalideerde methode voor weeënregistratie, hoewel eenduidige analyse van de signalen moet worden gerealiseerd. In toenemende mate zijn er aanwijzingen dat EHG een rol kan spelen bij herkenning van zowel dreigende vroeggeboorte, als ook bij het herkennen van het niet vorderen van de a terme baring.

Referenties

1. Peters M, Crowe J, Pieri JF, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, et al. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J.Perinat.Med.* 2001;29(0300-5577; 5):408-416.
2. Pieri JF, Crowe JA, Hayes-Gill BR, Spencer CJ, Bhogal K, James DK. Compact long-term recorder for the transabdominal foetal and maternal electrocardiogram. *Med.Biol.Eng.Comput.* 2001 01;39(0140-0118; 1):118-125.
3. Graatsma EM, Jacod BC, van Egmond LA, Mulder EJ, Visser GH. Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *BJOG* 2009 Jan;116(2):334-7; discussion 337-8.
4. Huhn EA, Phasengleichgerichtete Signalmittelung der Kardiotokographie bei intrauteriner Wachstumsretardierung. München, Germany: Frauenklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar; 2007.
5. Lobmaier SM, Pildner von Steinburg S, Müller A, Schuster T, Huhn EA, Ortiz JU, Schneider KTM, Schmidt G. Phase rectified signal averaging as a new method for surveillance of growth restricted fetuses, a prospective observational study. München, Germany: Frauenklinik, Abt. Perinatalmedizin, TU München.
6. Kariniemi V, Hukkinen K, Katila T, Laine H. Quantification of fetal heart rate variability by abdominal electrocardiography. *J.Perinat.Med.* 1979;7(1):27-32.
7. Stinstra JG, Peters MJ. The influence of fetoabdominal tissues on fetal ECGs and MCGs. *Arch.Physiol.Biochem.* 2002 07;110(1381-3455; 3):165-176.
8. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J.Perinat.Med.* 2010 May;38(3):239-246.
9. Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaidis KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1993 Mar;100(3):227-233.
10. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Molsted-Pedersen L, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1385-1389.
11. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *BJOG* 2004 09;111(1470-0328; 9):919-924.
12. Bakker PC, Zikkenheimer M, van Geijn HP. The quality of intrapartum uterine activity monitoring. *J.Perinat.Med.* 2008;36(3):197-201.
13. Bakker JJ, Verhoeven CJ, Janssen PF, van Lith JM, van Oudgaarden ED, Bloemenkamp KW, et al. Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor. *N.Engl.J.Med.* 2010 Jan 28;362(4):306-313.
14. Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, Schlembach D, Saade GR. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2005 Jul;193(1):23-29.

15. Maul H, Maner WL, Olson G, Saade GR, Garfield RE. Non-invasive transabdominal uterine electromyography correlates with the strength of intrauterine pressure and is predictive of labor and delivery. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2004 May;15(5):297-301.
16. Maner WL, Garfield RE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstet.Gynecol.* 2003 Jun;101(6):1254-1260.
17. Euliano T, Skowronski M, Marossero D, Shuster J, Edwards R. Prediction of intrauterine pressure waveform from transabdominal electrohysterography. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2006 Dec;19(12):811-816.
18. Marque CK, Terrien J, Rihana S, Germain G. Preterm labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007 Jun 1;7 Suppl 1:S5.
19. Rabotti C, Mischi M, Oei G, Bergmans J. Noninvasive estimation of the electrohysterographic action-potential conduction velocity. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 2010 May 10.
20. Vinken MP, Rabotti C, Mischi M, van Laar JO, Oei SG. Nifedipine-induced changes in the electrohysterogram of preterm contractions: feasibility in clinical practice. *Obstet.Gynecol.Int.* 2010;2010:325635.
21. Schlembach D, Maner WL, Garfield RE, Maul H. Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2009 May;144 Suppl 1:S33-9.
22. Euliano TY, Marossero D, Nguyen MT, Euliano NR, Principe J, Edwards RK. Spatiotemporal electrohysterography patterns in normal and arrested labor. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2009 Jan;200(1):54.e1-54.e7.
23. Rabotti C, Mischi M, van Laar JO, Oei GS, Bergmans JW. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiol.Meas.* 2008 Jul;29(7):829-841.
24. Rabotti C, Mischi M, van Laar J, Oei G, Bergmans J. Electrohysterographic analysis of uterine contraction propagation with labor progression: a preliminary study. *Conf.Proc.IEEE Eng.Med.Biol.Soc.* 2007;2007:4135-4138.
25. Quenby S, Pierce SJ, Brigham S, Wray S. Dysfunctional labor and myometrial lactic acidosis. *Obstet.Gynecol.* 2004 Apr;103(4):718-723.
26. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004 04/17;328(1468-5833; 7445):915.