

Análisis del Acoplamiento del Ritmo Cardíaco Materno-Fetal Durante el Tercer Trimestre de Embarazo y el Trabajo de Parto de Bajo Riesgo a través de la Dinámica Simbólica Conjunta

C. A. Tepichin-Castro^{1*}, C. I. Ledesma-Ramírez¹, J. J. Reyes-Lagos¹
¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México, México
* tepcas.andrea@gmail.com

Resumen

Existe un creciente interés en evaluar la interacción cardíaca materno-fetal para comprender los mecanismos que originan el inicio fisiológico del trabajo de parto. Dicha interacción fisiológica, es conocida como acoplamiento del ritmo cardíaco materno-fetal (ACM-F). Una manera de cuantificar el acoplamiento de señales fisiológicas es por medio del análisis simbólico conjunto (JSD, Joint Symbolic Dynamics por sus siglas en inglés), el cual permite obtener información referente al comportamiento dinámico de un sistema. El objetivo de este proyecto fue analizar el ACM-F durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto a través del JSD con el propósito de explorar las interacciones fisiológicas entre ambas condiciones.

Se analizaron longitudinalmente 44 pares de series de tiempo R-R materno-fetales durante el tercer trimestre de embarazo (TT=22 pares, 36.5 ± 1.7 semanas de gestación) y posteriormente en el trabajo de parto a término (TP=22 pares, 39.36 ± 1.217 semanas de gestación), correspondientes a 22 participantes embarazadas de bajo riesgo. A los pares de series de tiempo materno-fetales se les aplicó el análisis JSD de la Entropía de Shannon (JSDShannon) para comparar cambios en el ACM-F entre TT y TP. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) en la JSDShannon entre TT y TP (3.83 ± 0.06 vs. 3.48 ± 0.10 , respectivamente). Un decremento de JSDShannon es indicativo de un acoplamiento mayor entre las series de tiempo R-R maternas y fetales.

Nuestros resultados sugieren que existe mayor ACM-F durante el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo.

Palabras clave: Acoplamiento cardíaco, Dinámica simbólica conjunta, Embarazo, Materno-fetal, Trabajo de parto.

1 Introducción

El embarazo se define como el período durante el cual un embrión se desarrolla y crece en el interior del cuerpo materno y cuya duración comprende desde la fecundación del óvulo hasta el momento del parto [1]. El proceso del parto implica fenómenos mecánicos activos y pasivos, los cuales permiten la expulsión del feto y la placenta. Para que se desencadene dicho proceso, existen múltiples transformaciones en las funciones cervicouterinas de la madre [2].

En la actualidad, el análisis de la variabilidad o fluctuaciones de la frecuencia cardíaca es una herramienta importante en aplicaciones clínicas y en el estudio fisiológico del corazón; la cuantificación, caracterización e interpretación de esta como un método de diagnóstico ha demostrado ser útil en diversas aplicaciones clínicas [3]. Para el análisis de las fluctuaciones cardíacas es necesario calcular las series de tiempo R-R [4]. Estudios sugieren que las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca son el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema cardiovascular [5]. El ritmo cardíaco está mediado por la liberación de acetilcolina del nervio vago, los receptores de acetilcolina aumentan la permeabilidad de membrana al K⁺ (potasio), lo que inhibe la hiperpolarización de las células marcapaso cardíacas [6].

El análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca permite evaluar la condición materna y fetal antes y durante el trabajo de parto de forma no invasiva [7]. De manera interesante, hallazgos recientes indican que existen modificaciones en la actividad autónoma cardíaca materna y fetal entre el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto de bajo riesgo, probablemente debido al proceso inflamatorio que involucra el trabajo de

parto por sí mismo y la manifestación de intensa actividad uterina. Algunos autores sugieren que los cambios dinámicos en las fluctuaciones cardíacas maternas y fetales durante el parto podrían ser un biomarcador del inicio fisiológico del trabajo de parto [8,9]. Actualmente existe un creciente interés en evaluar la interacción cardíaca materno-fetal para comprender los mecanismos fisiológicos involucrados durante el trabajo de parto [10]. Dicha interacción fisiológica, es conocida como el acoplamiento del ritmo cardíaco materno-fetal (ACM-F).

Una técnica del procesamiento de señales que permite analizar el acoplamiento entre dos series de tiempo y que está basada en procesos de simbolización es el análisis simbólico conjunto (JSD, *Joint Symbolic Dynamics* por sus siglas en inglés). Este método ha sido utilizado con anterioridad para evaluar el acoplamiento cardiorrespiratorio en pacientes con esquizofrenia medicados y no medicados [11]. El JSD es una herramienta que permite analizar la dinámica general de los sistemas fisiológicos mediante una discretización del espacio, se utiliza para explorar la complejidad que existe en el comportamiento de los sistemas dinámicos y describe las interacciones entre las subpartes de este. El JSD crea un alfabeto o grupo de estados a los que llega el sistema durante su funcionamiento, lo que permite especificar secuencias entre varios estados, los cuales están asociados a condiciones particulares del sistema [12].

En el 2014 un estudio analizó el ACM-F por medio de una variación del análisis JSD. En la investigación se concluyó que existe una influencia materna sobre el ritmo cardíaco fetal a causa de factores fisiológicos y psicológicos durante el embarazo, además se hace mención de que este acoplamiento podría ser un indicador del nivel de madurez del sistema nervioso autónomo (SNA) [13]. De acuerdo con la literatura consultada, se observa que los estudios ejecutados sobre ACM-F se han realizado principalmente durante embarazo, por lo que existe información limitada referente al ACM-F en la etapa de trabajo de parto activo en mujeres sanas.

El objetivo del presente trabajo fue analizar el acoplamiento del ritmo cardíaco materno-fetal durante el tercer trimestre de embarazo y el trabajo de parto a través de la dinámica simbólica conjunta con el propósito de explorar las interacciones fisiológicas entre ambas condiciones. La hipótesis planteada supone que el ACM-F diferirá entre el tercer trimestre y el trabajo de parto de bajo riesgo, lo que podría estar vinculado a modificaciones autonómicas maternas y fetales en ambas condiciones.

2 Metodología

2.1 Descripción de la base de datos

Para el desarrollo de esta investigación se analizó una base de datos utilizada previamente en investigaciones sobre la comparación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca materno-fetal, durante el tercer trimestre de embarazo y trabajo de parto de bajo riesgo [8]. La base de datos se encuentra conformada por 44 pares de series de tiempo R-R maternas y fetales de diferente longitud, las cuales fueron extraídas de registros bioeléctricos abdominales con el sistema Monica AN24 (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido) de 22 mujeres participantes de nacionalidad mexicana que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo (TT=22 pares, 36.5 ± 1.7 semanas de gestación), y posteriormente en el trabajo de parto a término y de bajo riesgo (TP=22 pares, 39.36 ± 1.217 semanas de gestación).

Los datos fueron registrados en Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de estudios del nacimiento (CIMIGen), la cual es una clínica de primer nivel de atención ubicada en la alcaldía Iztapalapa en la Ciudad de México. Todas las participantes contaron con consentimiento informado y la investigación clínica fue aprobada por el Comité de Ética de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (ref. CAEDCBS.01.2017). Es importante mencionar que el diseño del estudio fue longitudinal y que los pares de series de tiempo maternas y fetales de TT y TP fueron obtenidas de las mismas participantes.

2.2 Criterios de selección de las señales

Se segmentaron de manera manual 5 minutos de pares de series de tiempo R-R maternas y fetales correspondientes a las condiciones de TT y TP, dicho tiempo es usualmente utilizado para la realización de un análisis de corta duración del análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca [4]. El software utilizado

para la visualización y segmentación de las señales maternas y fetales fue el Monica DK (Monica Healthcare Ltd, Nottingham, Reino Unido). Se puede observar en la Figura 1, que el software Monica DK permite visualizar la señal del ECG transabdominal (Figura 1a) y realizar la extracción del ECG fetal, el cual fue utilizado para realizar esta investigación (Figura 1b).

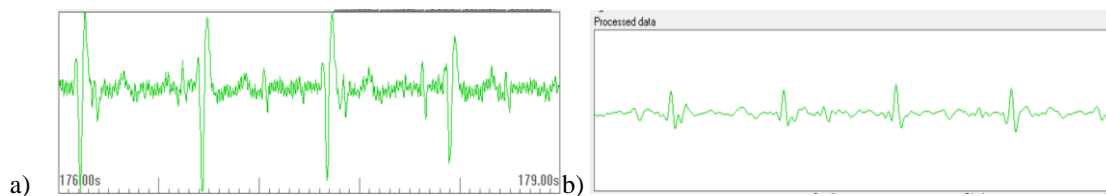


Fig 1: a) Señal de ECG transabdominal de la participante #1 en trabajo de parto; b) electrocardiograma fetal extraído por medio del software Monica DK a partir de la señal del panel a.

Se seleccionaron únicamente señales que tuvieran una frecuencia cardíaca materna basal promedio de 85-90 lat/min y fetal de 120-150 lat/min, respectivamente, ya que valores de frecuencia cardíaca fuera de esos rangos que podrían ser indicativos de alguna anomalía cardíaca materna y/o fetal [14,15]. Para la condición TT se consideraron señales donde existió poca o nula actividad contráctil uterina. Por el contrario, para TP, se seleccionaron segmentos donde existió un mínimo de dos contracciones en 5 minutos, estos criterios pudieron ser evaluados con el software Monica DK, en el cual se visualizó la frecuencia cardíaca materna y fetal latido a latido al igual que la actividad uterina (Figura 2). Se descartaron pares de registros maternos y fetales en donde las series de tiempo R-R no fueran continuas durante 5 minutos y que presentaran artefactos que impidieran su visualización.

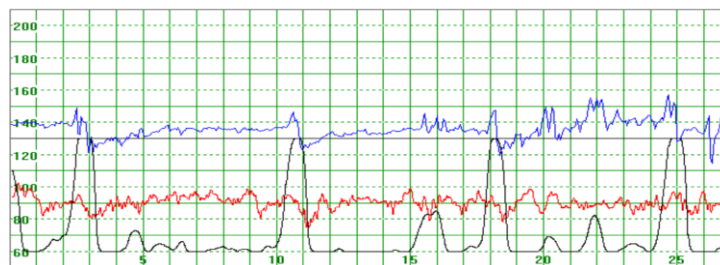


Fig 2: Visualización de la frecuencia cardíaca materna y fetal comparado con la señal de las contracciones uterinas en el TP activo de la participante #1, Azul: frecuencia cardíaca fetal, rojo: frecuencia cardíaca materna, negro: actividad contráctil uterina.

2.3 Filtrado y preprocesamiento de las señales

Se realizó un filtrado adaptativo a las señales seleccionadas para eliminar artefactos y latidos ectópicos [14]. De acuerdo con Khandoker et al., es necesario realizar una interpolación de las señales maternas y fetales a 5 Hz con el propósito de volverlas equidistantes y con la misma longitud [15]. El software utilizado para el preprocesamiento y procesamiento de los datos fue Matlab versión 2018a (the Mathworks, Inc., Natick, MA, EE. UU.)

2.4 Aplicación de la dinámica simbólica conjunta (JSD)

En el análisis JSD, la señal es dividida en un número finito de secciones, para obtener un mallado coordinado en el espacio. De esta forma cada punto expresado por la señal puede ser representado por medio de un conjunto de símbolos; a través de los cuales es posible evaluar el grado de acoplamiento entre dos señales [12]. Se aplicó la siguiente regla de transformación a las series de tiempo R-R maternas (RRm) y fetales (RRf), la cual utiliza los símbolos [0,1].

$$Sm, (x), Sf(x) = \begin{cases} 1, & |x_{n+1} - x_n| > |x_n - x_{n-1}| \\ 0, & |x_{n+1} - x_n| \leq |x_n - x_{n-1}| \end{cases} \quad (1)$$

Donde:

$|x_{n+1} - x_n|$: Intervalo $RR_{(n+1)}$

$|x_n - x_{n-1}|$: Intervalo $RR_{(n)}$

La regla de transformación genera un 1 si el intervalo de tiempo R-R siguiente es mayor al anterior, y un 0 si es menor o igual al anterior. Adicionalmente, $Sm(x)$ y $Sf(x)$ representan las series de tiempo simbólicas maternas y fetales compuestas de [0,1], respectivamente. A partir de las series simbólicas $Sm(x)$ y $Sf(x)$ se obtuvieron códigos compuestos por tres símbolos, lo que originó las siguientes 8 combinaciones posibles de códigos o palabras {000, 001, 010, 011, 100, 101, 110, 111}, figura 3a.

Se crearon las duplas $[Sm(x), Sf(x)]$ y se evaluaron con retraso de un símbolo, puesto que dicha metodología ha sido previamente utilizada con éxito para evaluar acoplamientos en señales electrofisiológicas en neonatos [16]. Posteriormente, se contó el número de veces de aparición de duplas maternas y fetales, figura 3b., y se calculó la probabilidad de ocurrencia normalizada de cada conjunto de duplas para obtener una matriz de densidad de distribución de dimensiones 8×8 , en donde los renglones representan las Sf y las columnas las Sm , como se observa en la figura 3c.

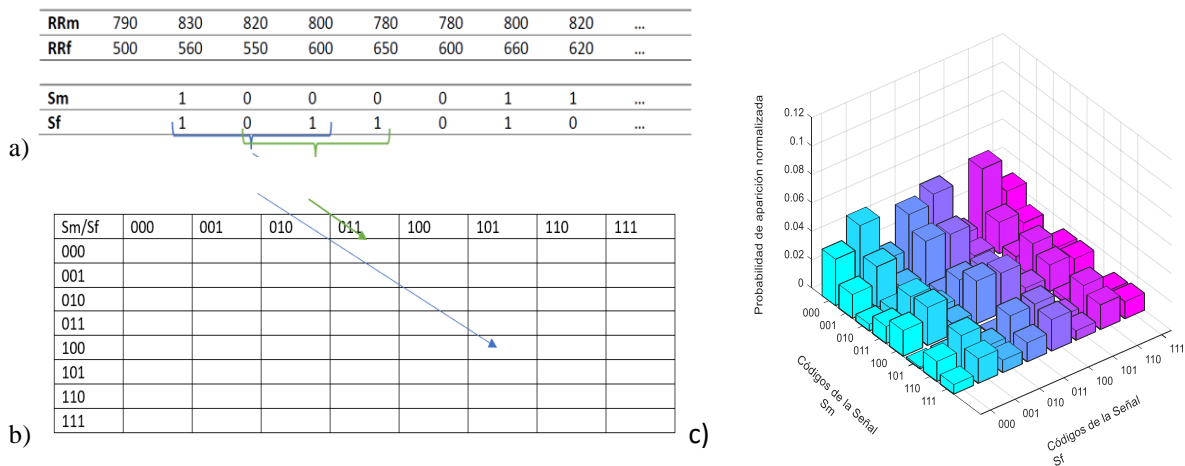


Fig 3. Metodología del análisis simbólico conjunto (JSD): a) transformación de las series de tiempo R-R a las series simbólicas Sf, Sm de [0,1]; b) transformación de códigos en duplas y c) matriz de distribución resultante.

Una vez obtenidas las matrices de distribución normalizadas para las condiciones de TT y TP, se calculó la Entropía de Shannon ($JSD_{Shannon}$) para cada una de ellas. Esta medida no lineal muestra una relación inversa con el acoplamiento, lo que implica que entre menor sea este valor global, mayor será el acoplamiento entre las señales. La $JSD_{Shannon}$ se calculó por medio de la siguiente ecuación:

$$JSD_{Shannon} = -\sum_{i,j=1}^8 [pa(w_{i,j}) \log_2 pa(w_{i,j})] \quad (2)$$

Donde:

pa: es la probabilidad de aparición de cada una de las palabras.

$w_{i,j}$: es la información en la posición i,j de nuestra matriz de distribución

2.5 Análisis estadístico

Se verificó la normalidad de los datos obtenidos de la $JSD_{Shannon}$ para ambas condiciones (TT y TP), con el criterio de Shapiro-Wilk. Posteriormente, se ocupó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para evaluar

diferencias significativas entre el valor promedio de la $JSD_{Shannon}$ para TT y TP. Se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0.05$. Las pruebas estadísticas fueron realizadas por medio del programa Graphpad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EE. UU).

3 Resultados y discusión

Después de aplicar los criterios de selección propuestos en la sección 2.2, se obtuvieron 22 series de tiempo R-R maternas y fetales de mujeres sanas en el TT y TP.

En la figura 4, es posible observar dos ejemplos representativos correspondientes a las matrices de distribución normalizadas para las condiciones de TT (figura 4a) y TP (figura 4b). Visualmente se puede apreciar que existen cambios en los valores de las probabilidades normalizadas entre ambas condiciones.

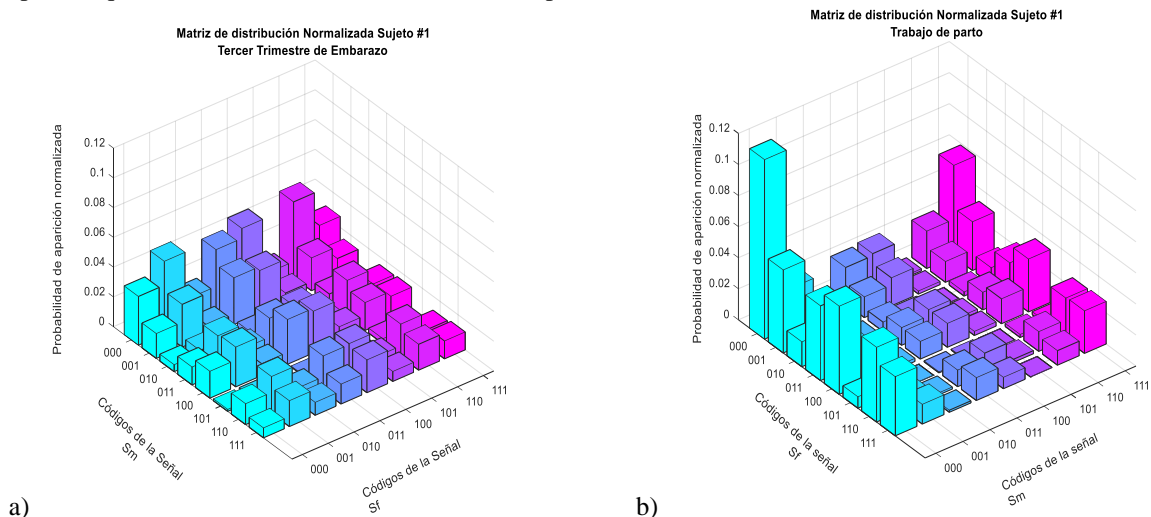


Fig 4. Ejemplos de las matrices de densidad de distribución normalizadas de dimensiones 8x8: a) Matriz de distribución de la participante # 1 en tercer trimestre (TT), b) Matriz de distribución de la misma participante (#1) en trabajo de parto (TP).

Se encontró que la $JSD_{Shannon}$ de la condición TP con respecto a TT mostraba un valor significativamente menor (3.48 ± 0.06 vs. 3.836 ± 0.10 , $p < 0.0001$). De manera gráfica es posible observarlo en la figura 5.

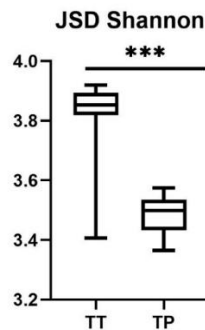


Fig 5. Gráfica de cajas de los valores promedio de la Entropía de Shannon ($JSD_{Shannon}$) para las condiciones de tercer trimestre de gestación (TT) y trabajo de parto (TP). *** $p < 0.0001$ entre ambas condiciones al utilizar la prueba no paramétrica de Mann-Whitney

4 Conclusiones

A partir de los hallazgos aquí presentados, es posible observar que los patrones de las matrices de distribución normalizadas para las condiciones de TT (figura 4a) y TP (figura 4b) visualmente difieren entre ellos y esto es confirmado por los cambios significativos ($p < 0.0001$) encontrados en la $JSD_{Shannon}$ (figura 5). Nuestros resultados indican que existe una dinámica cardiovascular materno-fetal menos irregular en TP, lo cual se demuestra por la disminución de la $JSD_{Shannon}$ en dicha etapa con respecto al tercer trimestre de embarazo. Adicionalmente, especulamos que podría existir una modificación en la conducción cardíaca tanto materna como fetal a causa de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto. Este comportamiento también ha sido encontrado en otros estudios, como en el de Khandoker et al., el cual indica que la $JSD_{Shannon}$ disminuye conforme progresa el embarazo, lo que demuestra un mayor ACM-F [15]. También existe evidencia de la influencia que ejerce la frecuencia cardíaca materna sobre la frecuencia cardíaca fetal, principalmente se ha reportado que se produce a la mitad del embarazo y continúa a lo largo del resto del embarazo con el desarrollo del SNA [17].

Los hallazgos aquí presentados sugieren que existe un mayor ACM-F durante el trabajo de parto en comparación con el tercer trimestre de embarazo, esto es sustentado por los valores de la $JSD_{Shannon}$, valores pequeños indican un mayor acoplamiento entre las series de tiempo R-R maternas y fetales. Esto es concordante con otros estudios que indican que el ACM-F podría presentarse fisiológicamente en el embarazo debido a que la respiración materna ejerce una influencia en la frecuencia cardíaca materna, lo que a su vez influye en la circulación placentaria y en la frecuencia cardíaca fetal [18]. Otros estudios apuntan a que el latido materno funciona como estímulo auditivo directo para el corazón fetal [19], incluso las investigaciones también han encontrado que el aumento en la velocidad de la respiración materna aumenta el número de veces en las que el ACM-F se produce en un periodo de tiempo, ya que la frecuencia cardíaca fetal se sincroniza con la frecuencia cardíaca materna, la cual está mediada por la respiración materna. Esta sincronización demuestra la capacidad fetal de adaptarse al medio y en su desarrollo futuro [20].

A pesar de que estudios han reportado que el ACM-F también aumenta a término de la gestación [15], no se ha analizado la existencia de tal acoplamiento al momento del trabajo de parto en embarazos de bajo riesgo. El aumento del ACM-F que indica la $JSD_{Shannon}$ (figura 5), se podría manifestar durante el trabajo de parto como reflejo del intercambio de gases fetales, el cual se realiza a través de la placenta materna y del cordón umbilical [17]. La respuesta fisiológica a cualquier esfuerzo físico se refleja como un aumento en la frecuencia respiratoria, el trabajo de parto es considerado como un esfuerzo físico, por lo tanto, un aumento de la frecuencia respiratoria materna podría generar un aumento en el ACM-F.

El decremento en los valores de la $JSD_{Shannon}$ encontrados en este estudio podrían estar vinculados a la presencia de alta actividad uterina en el trabajo de parto, lo que podría generar un aumento en el ACM-F. Adicionalmente, el incremento en la dispersión de los valores de la $JSD_{Shannon}$ en TT con respecto al TP podría deberse a la presencia de movimientos fetales que únicamente modifican la actividad cardíaca fetal [14]. Se sabe que las aceleraciones cardíacas maternas se deben al retorno sanguíneo por parte del útero, lo cual genera un aumento en el retorno venoso hacia el corazón. Así mismo, las contracciones uterinas disminuyen el flujo placentario, lo que genera una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca fetal, seguido de un aumento abrupto de la misma. Así mismo, durante el trabajo de parto la frecuencia cardíaca materna parece ejercer una influencia sobre la frecuencia cardíaca fetal compartiendo similitudes cualitativas y cuantitativas [21].

Una posible aplicación clínica para la detección del ACM-F sería la monitorización del inicio del trabajo de parto en el binomio materno-fetal a lo largo del embarazo, con el propósito de verificar su ausencia o presencia. El conocimiento del ACM-F como un parámetro clínico de la gineco-obstetricia podría en un futuro apoyar a conocer el estado de salud del binomio materno-fetal a lo largo del embarazo y una monitorización integral durante el trabajo de parto.

La originalidad del presente estudio es que, de acuerdo a la literatura consultada, es la primera vez que se explora el ACM-F en trabajo de parto a término y de bajo riesgo a través de la JSD en mujeres hispanas, el cual es un grupo que ha reportado una frecuencia elevada de partos prematuros [22]. De igual manera, nuestros resultados apuntan a que hay un cambio en la interacción de la dinámica cardiovascular materna y fetal que se podría manifestar de manera natural en el trabajo de parto, sin embargo más estudios son necesarios para elucidar dichos cambios.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que vale la pena mencionar, el tamaño de la muestra es reducido (22 participantes) y se presenta únicamente el análisis del ACM-F de corto plazo, por lo que se desconoce si dicho acoplamiento persistirá en el largo plazo. Sin embargo, es importante resaltar que esto fue debido a la inherente dificultad de obtener registros de las mismas mujeres en dos condiciones diferentes del

embarazo: el tercer trimestre de gestación y el trabajo de parto. Así mismo, otra limitación recae en la extracción del electrocardiograma fetal, el cual sigue siendo un reto actual en el área de ingeniería biomédica. En trabajos futuros se buscará aplicar la JSD de alta resolución a estos datos, la cual es una variación de la JSD convencional [13,15], además se pretende realizar un estudio de JSD con retrasos para evaluar la direccionalidad del ACM-F.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Referencias

- [1] Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. *Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10*, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.
- [2] Lattus Olmos, J. L. “El determinismo del parto”, *Rev. Obstet. Ginecol.*, vol.12, no.2, pp.103–114. Octubre,2017.
- [3] García González, M. T.; Jiménez, A.; Ortiz, M. R.; & Peña, M. A. *Potenciales bioeléctricos: origen y registro*. México, México: Libros de texto, manuales de prácticas y antologías,1998.
- [4] Rodas, G.; Pedret Carballido,C.; Ramos, J.; Capdevila,L.; “VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA: CONCEPTO, MEDIDAS Y RELACIÓN CON ASPECTOS CLÍNICOS (I)” *A.M.D.* , XXV, pp 41-47. 04-03-1029, 2008.
- [5] Masek, O. "Heart Rate Variability Analysis". *Diploma Thesis*, Czech Technical University in Prague. 2009.
- [6] “Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use” ,Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). *Eur. Heart J.*, vol. 17,pp 354-381.
- [7] Rosas-Peralta, M; *et al.* , “ Hipertensión durante el embarazo: el reto continúa”, *Rev. Méd IMSS*, ISSN 0443-5117, 2016.
- [8] Reyes-Lagos, J. J.; Echeverría-Arjonilla, J. C.; Peña, M. A. , “A comparison of heart rate variability in women at the third trimester of pregnancy and during low-risk labour.”, *Physiol Behav*, vol. 149, pp. 255–261, 2015.
- [9] Montalvo-Jaramillo, C.I., *et al.*, “Comparison of fetal heart rate variability by symbolic dynamics at the third trimester of pregnancy and low-risk parturition.” *Heliyon*, vol. 6, pp. 3, 2020,February
- [10] Catelazo, L. C., “Sufrimiento fetal. Causas. Conducta a seguir” *Ginecol. y Obstet.*, vol.77, no.1, pp 114–120, 2009.
- [11] Schulz, S. S., *et al.*, “Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia”. *IOPScience*, vol.34, no.8, pp 883–901, 2013, July.
- [12] Porta, A.;*et al.* “Cardiovascular coupling during graded postural challenge: Comparison between linear tools and joint symbolic analysis.” *Braz. J. Phys. Ther.*,2016.
- [13] Khandoker, A. H. K.; Schulz, S. S.; Kimura, Y. K.; Palaniswami, M. P.; Voss, A. V. “Investigating Maternal-Fetal Heart Rate Coupling by High Resolution Joint Symbolic Dynamics.” *Comput. Cardiol.*, vol. 41,sn, pp. 441–444, 2014.
- [14] Terré, C. T. ; Francés, L. F. “Monitorización biofísica intraparto” *Matronas Prof.*, vol.7, no.2, pp. 5–13, 2006.
- [15] Khandoker, H.A.; Al-Angari H.M. ; Voss A.; Schulz S.; Kimura Y; “Quantification of maternal-fetal cardiac couplings in normal and abnormal pregnancies applying high resolution joint symbolic dynamics”, *Math. Biosci. Eng.*,vol.17, no. 1, pp 802-813, 2019.
- [16] Reulecke, S., Schulz, S., & Voss, A. , “Autonomic Regulation during Quiet and Active Sleep States in Very Preterm Neonates” *Front. Physiol*, vol 3, pp 61. 2012.
- [17] Khandoker A.H.; Schulz S.; Al-Angari H.M.; Voss A.; Kimura Y. “Alterations in Maternal–Fetal Heart Rate Coupling Strength and Directions in Abnormal Fetuses”. *Front. Physiol.* Vol 10, pp 482, 2009.

- [18] Van Leeuwen P.; et al, “ Influence of paced maternal breathing on fetal-maternal heart rate coordination”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, pp. 13661–13666,2009.
- [19] Ivanov, P.; Ma, Q. D.; Bartsch, R. P.; “Maternal-fetal heartbeat phase synchronization”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, vol 106 , pp. 13641–13642, 2009.
- [20] Van Leeuwen P, et al, “Aerobic Exercise during Pregnancy and Presence of Fetal-Maternal Heart Rate Synchronization”. *PLoS ONE* vol. 9, no. 8, 2014.
- [21] Sherman, D.J.; et al, “Characteristics of Maternal Heart Rate Patterns During Labor and Delivery”, *Obstet. Gynecol*: Vol. 99 , no. 4, pp. 542-547, Abril,2002.
- [22] Howell, E. A., et al. “Differences in Morbidity and Mortality Rates in Black, White, and Hispanic Very Preterm Infants Among New York City Hospitals”, *JAMA pediat.*, vol. 172, no.3, pp 269–277. 2018.