

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie
Institut für Diabetesforschung und metabolische
Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der
Universität Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von

Leuwat Yanou, Gustave

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Preißl

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hoopmann

Tag der Disputation: 13.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Fetale Entwicklung und Entwicklung des Hörens	4
1.1.1 Fetale Entwicklung	4
1.1.2 Entwicklung des Hörens	6
1.2 Messung der fetalen Aktivitäten mittels Kardiotokographie und fetaler Elektrokardiographie.	9
1.2.1 CTG: Kardiotokographie	10
1.2.2 Fetale Elektrokardiographie	11
1.2.3 Eignung des fMEGs für die Erforschung von fetaler Entwicklung	11
1.3 Herzratenvariabilität	15
1.4 Einfluss des mütterlichen Metabolismus auf die fetale Entwicklung	20
1.4.1 Definition von OGTT/GDM	20
1.5 Zusammenspiel zwischen zentralem und autonomem Nervensystem	22
1.6 Fragestellung	23
2. Methoden zur Analyse der erhobenen Daten	24
2.1 Auswahl des Studienkollektivs	30
2.2 Trennung der mütterlichen und der fetalen Herzaktivitäten mithilfe der Computerprogramme DataEditor und Matlab.	32
2.3 Methoden zur Auswahl der Datensätze und HRV-Analysen	37
2.3.1 Methoden zur Auswahl der Datensätze	37
2.3.2 HRV-Analysen	43
2.3.3 Statistische Analyse	46
3. Resultate	47

3.1 Deskription der Daten	47
.....	51
3.2 Multivariate Varianzanalyse	54
3.3 Interaktionseffekte, Univariate Varianzanalyse	55
4. Diskussion	65
5. Zusammenfassung.....	72
6. Verzeichnisse	73
6.1 Abbildungsverzeichnisse.....	73
6.2 Tabellenverzeichnisse	75
7. Literatur.....	76
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	84
9. Anhang	85
9.1 Anmanesebogen	85
9.2. Einverständniserklärung	88
9.3. Messprotokoll.....	92
9.4. Ultraschalldokumentation	100
Danksagung.....	102
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

Die Bedeutung nicht nur des Pulses, sondern auch der Herzratenvariabilität (im Folgenden HRV) entdeckte der chinesische Arzt Wang Shu-he schon im 3. Jahrhundert nach Christus – lange Zeit vor der Erfindung von Hilfsmitteln wie Stethoskop (1816), Elektrokardiogramm (EKG; 1843) oder moderner bildgebender Verfahren. In seinem Werk „Mai Ching“ („The Knowledge of Pulse Diagnosis“) beschreibt Wang-Shu-he die Variabilität der Herzschläge als Zeichen von Gesundheit. Heute können anhand der Analyse der Variabilität der Herzschläge bei Erwachsenen bestimmte Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkttrisikoprofile weitgehend ausgeschlossen werden. In der Embryologie können die Herzzeitintervalle zur Erkennung von pathologischen Zuständen wie Wachstumsrestriktion oder kardialer Hypertrophie eingesetzt werden (Leeuwen et al. 2001). Da der Fokus meiner Arbeit auf der Erforschung der HRV beim gesunden Fetus liegt, bleiben in der vorliegenden Arbeit fetale Herzrhythmusstörungen sowie Herzerkrankungen des Fetus generell unberücksichtigt. Die fetale Herzratenvariabilität unterliegt verschiedenen Einflüssen wie dem Blutdruck der Mutter, der Regulation ihrer Körpertemperatur und Atmung. Zu den mütterlichen Parametern kommt der Verhaltenszustand der Feten hinzu (Fehlert et al. 2017). Außerdem reguliert das autonome Nervensystem (ANS) die HRV durch sympathische und parasymphatische (vagale) Aktivitäten. Darüber hinaus interagiert es mit verschiedenen Hirnarealen, einschließlich Hirnstamm, Amygdala und kortikalen Regionen (Critchley and Harrison 2013). Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkung mütterlicher Parameter auf die HRV des Fetus. Zu diesem Zweck nimmt sie zwei Faktoren des metabolischen Systems in den Fokus: Gewichtszunahme und Insulinsensitivität der Schwangeren. Insbesondere widmet die vorliegende Arbeit sich dabei dem Zusammenwirken dieser Parameter mit einem weiteren Faktor: der auditorischen Stimulation des Kindes. Das Gestationsalter bzw. Schwangerschaftsalter beeinflusst die fetale Herzratenvariabilität. Es wurde durch Studien berichtet, dass die Reaktion des

Fötus, die typischerweise in einer Veränderung der fetalen Herzfrequenz besteht, auch davon abhängt, wie laut die Musik gespielt wird, wie plötzlich die Musik ansteigt, welche Frequenzen in der Musikauswahl enthalten sind und wie der Zustand des Fötus während der Präsentation ist (Lind 1980). Um eine gute und genaue Studie über die fetale Herzratenvariabilität durchführen zu können, muss sowohl der R-Peak richtig erfasst als auch die R-to-R, (RR)-Intervalle, bestimmt werden.

Die Herzratenvariabilität kann nicht nur Indizien für eine mögliche Krankheit geben, sie kann auch Hinweise geben über den Entwicklungsstand eines Kindes im Mutterleib. Heute ist es, zusätzlich zu den bestehenden invasiven und dadurch riskanten Untersuchungsmöglichkeiten (invasive Druckmessung, sowie Druckschwankungen mittels arteriellen oder venösen Katheters) bei Feten, möglich, durch fetale Magnetoenzephalographie (fMEG) die Herzratenvariabilität bzw. Herzaktivität der Feten sowie die Hirnaktivität zu analysieren. Weltweit existieren nur wenige MEG-Geräte, die nicht-invasiv Messungen ermöglichen; eines davon befindet sich am fMEG-Zentrum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dank dieser physiologischen Messungen lassen sich in Tübingen (seit 2008) die fetalen Aktivitäten, die uns einen Hinweis auf die Gehirnreifung bzw. den gesundheitlichen Zustand des Fötus geben, sowohl in Kombination mit auditiven als auch in Kombination mit visuellen Reizen untersuchen (Eswaran et al. 2002; Gerhardt and Abrams 2000; Preissl, Lowery et al. 2005).

1.1 Fetale Entwicklung und Entwicklung des Hörens

1.1.1 Fetale Entwicklung

Bei der Entwicklung eines Kindes während der im Mittel 38 Wochen (38. SSW) dauernden Schwangerschaft unterscheidet die Gynäkologie zwei Phasen, die embryonale (1. bis 8. SSW) und die fetale (9. bis 40. SSW) Periode (Schulze and Göbbel 2011). Von der Befruchtung bis zur Geburt machen Kinder unterschiedliche Entwicklungsstadien durch. Erst nach Bildung von inneren

Organen in der 5.-8 Schwangerschaftswoche wird ungefähr in der zehnten Schwangerschaftswoche die Zellansammlung als Fötus bezeichnet. Aus der Faltung der Neuralplatte zum Neuralrohr entwickelt sich in der 3. Woche das Zentralnervensystem mit Gehirn und Rückenmark (Schulze and Göbbel 2011). Das Herz, das Gehirn und andere Organe des Fötus werden im Laufe der Schwangerschaft von inneren und äußeren Stimuli sowie vom autonomen und zentralen Nervensystem in ihren Funktionen kontrolliert und gesteuert. Da die meisten Organe in der embryonalen Periode, mit hoher Geschwindigkeit entstehen, ist diese Phase für Missbildungen sehr vulnerabel. Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist vor allem die fetale Phase relevant, da erst ab der 16. SSW beim Kind die Voraussetzungen (fetale Reaktion auf einen akustischen Stimulus) vorliegen. (Lecanuet and Schaal 1996).

Das fMEG erlaubt die fetale Gehirnaktivität, die Kindsbewegungen, Herzaktivitäten, die mütterliche Wehentätigkeiten zu untersuchen. Es gibt ein-kanalig und mehrkanalige fMEG-Geräte (siehe Kapitel 1.2.3).

Zur genauen Erforschung der Entwicklung des Kindes, während der Embryonalperiode greift man auf die Klassifizierung durch die Stadien nach Carnegie zurück (Carnegie-Institution of Washington).

Sie beginnen mit der Konzeption (Fusion eines Spermatozoons und eines Oozyten) und umfassen 23 Stadien während der ersten acht Schwangerschaftswochen. Sie beschreiben die Korrelation zwischen den abgelaufenen Entwicklungszeiten und den morphologischen Merkmalen, die der Embryo ausgebildet hat. In den Carnegie-Phasen zeigt sich ein genau festgelegter Ablauf bzw. ein System, nach dem man beurteilen kann, ob innere und äußere morphologische Merkmale eines Embryos zu einem gewissen Zeitpunkt ausgebildet sind.

Leider steht uns für das fetale Entwicklungsphase kein so differenziertes Beschreibungssystem wie das von Carnegie zur Verfügung. Die Zeitachse wird daher in der Folge nur mit SSW angegeben. Um die 16. SSW kann auch eine Antwort des Fetus auf eine niedrige Tonfrequenz beobachtet werden (Lagercrantz and Changeux 2009). Jene Fähigkeit, die für meine unten

geschilderten Versuche unabdingbar ist. Der 27cm große Fetus kann in der 22. SSW Temperatur, Druck, Schmerz und Licht wahrnehmen und stellt in der 23. SSW seinen eigenen Schlaf- und Wachrhythmus her.

In der 31. SSW sind die fetalen Sinnesorgane vollständig entwickelt. Die fetale Fähigkeit, schon wahrgenommene auditive Ereignisse zu speichern, lässt sich in der 35. SSW nachweisen. Der 3,2 Kilogramm schwere Fetus ist um die 39. SSW voll entwickelt. Die Geburt findet schließlich um die 40. SSW (bis 43.SSW) statt (je nach hormoneller Schwankung) (Schulze and Göbbel 2011). Experimentelle Studien weisen den fetalen Hypothalamus als einen Schlüsselort nach, der durch transiente Veränderungen vom pränatalen endokrinen Status programmiert werden kann (Godfrey and Barker 2001). Die Entwicklung der thalamokortikalen-Verbindung beim Spätfetus und Frühgeborene bildet ein strukturelles Substrat für verschiedene sensorische Erfahrungen und Schmerzen (Kostović and Judaš 2010).

1.1.2 Entwicklung des Hörens

Die Funktionsfähigkeit des kindlichen Gehörs hängt vom Stand der anatomischen Entwicklung ab. Das Ohr besteht aus 3 Teilen: Außenohr, Mittelohr und Innenohr. Im ca.5. Monat ist der Fetus in der Lage, die Stimme sowie den Herzschlag der Mutter wahrzunehmen (Schulze and Göbbel 2011). Die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang sind Teil des Außenohres. Für die intrauterine Aufnahme von Schall spielt das Außenohr keine Rolle, weil seine Aufgabe erst bei der Übertragung von Schall über die Luft zum Einsatz kommt. Am Ende des 2.Monats bilden sich die Tuberculae auriculares aus, welche im 3.Monat zur Ohrfalte verschmelzen und letztendlich die später sichtbare, ausgebildete Ohrmuschel ergeben. Aus der ersten Pharyngealtasche (Schlundtasche) entstehen Strukturen und Räume des Mittelohrs: Ohrtrumpete, Paukenhöhle, Trommelfell und Gehörknorpelchen. Das Innenohr „die Gesamtheit der aus dem Ohrbläschen entstehenden Strukturen nennt man ‚häutiges Labyrinth““ (Schulze and Göbbel 2011). Das Außen- und das Mittelohr übertragen Schallwellen auf die Bewegungen der Flüssigkeit im Innenohr. Die

Entwicklung des Meatus acusticus externus beginnt in der embryonalen Periode aus der ersten Schlundfurche und erreicht die endgültige adulte Länge um etwa das neunte Lebensjahr. Die vollständige Ausbildung von Form und Größe des Innenohres findet in der 20. bis 22. SSW (Mitte der Fetalperiode) statt (Moore et al. 2013). Während das Mittelohr vor dem 3. Trimester fertig ausgebildet ist, sieht das 6-monatige Innenohr anatomisch schon dem eines Erwachsenen sehr ähnlich (Querleu et al. 1988). Das Innenohr ermöglicht dem Menschen, als sensorischer Analysator akustischer Signale aufgrund ihrer Frequenz und ihres Schalldrucks in neuronale Impulse umzuwandeln (Shahidullah and Hepper 1994).

Die Entwicklung des embryonalen Ohres beginnt um die 4. SSW. später entstehen die Haut und das Nervensystem aus der Vergrößerung der Zellschicht des Ektoderms (Hesse 2013). Der Vestibularapparat ist um die 16. SSW vollständig entwickelt und funktionsfähig (Lauber, 2012; Janus 2011). Die drei Bogengänge und die Cochlea fangen in der 6. SSW an, ihre Schneckenform auszubilden (Probst et al. 2008; Lecanuet and Schaal 1996; Spitzer 2002). Der Vestibularapparat und die Cochlea sind durch den Endolymphkanal verbunden (Tomatis and Manassi 2007; Hesse 2013). Um die 12. SSW ist die Entwicklung des Innenohrs vollständig, und die Cochlea hat ihre adulte Größe und Form erreicht (Tomatis and Manassi 2007; Hesse 2013; Lecanuet and Schaal 1996). Die Umsetzung von Schall in Nervenimpulse ist die Rolle des Cortischen Organs (Innenohr) (Spitzer 2002). Die hier umrissenen Stadien der Gehörentwicklung sind von maßgebender Bedeutung für unsere Fragestellung.

Externe menschliche Stimmen beeinflussen die Entwicklung des autonomen Nervensystems (Gerhardt and Abrams 2000). Eine Studie wies der Einfluss der mütterlichen Stimme auf die fetale Hirnentwicklung nach (Deligianni 2019). Es ist erwiesen, dass externe auditive Reize wie Töne, Geräusche und Sprache nicht die einzigen Stimuli sind, die eine Wirkung auf das Verhalten des heranwachsendes Fetus haben (Gerhardt and Abrams 2000). Sondern die maternale Insulinsensitivität spielt dabei auch eine Rolle. Weiterhin zeigte eine Studie, dass die fetale Tonexposition in der Schwangerschaft das spätere

Hörverhalten des Kindes beeinflusst (Lalande et al. 1986). Und die Wahrscheinlichkeit, dass Hochton-exponierte (hohe Lautstärke) Feten später ihr Gehör verlieren, steigt im Vergleich zur Kontrollgruppe von nicht-Exponierten Feten.

Um eine ausreichende fetale Antwort auf einen auditiven Stimulus zu erhalten, muss der Fetus schon in der Lage sein, durch ein funktionierendes Hörsystem den Ton wahrzunehmen.

Außerdem zeigte sich: Der Frequenzbereich, den der Fötus wahrnehmen kann, wird im Laufe der Schwangerschaft immer größer, wobei er zunächst im niedrigen Frequenzbereich (250 Hz-1000 Hz) zu hören beginnt. Dies geht damit einher, dass jene Bereiche der Cochlea früher herausgebildet werden, die für die Dekodierung tiefer Frequenzen zuständig sind (Lauber, 2012).

Die Cochlea ist wahrscheinlich ab der 18. SSW strukturell entwickelt, um einen auditiven Input zu liefern. Allerdings reagiert der auditive Kortex bei Frühgeborenen erst ab etwa dem 26. SSW. In diesem Alter kann man die erste akustisch evozierte Reaktion des Hirnstamms beobachten, obwohl sie möglicherweise erst in der 28. SSW zuverlässig sind“ (Wilkinson and Jiang 2006). Studien von Holst et al. (2005) und Schleussner und Schneider (2004) weisen eine Verkürzung der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale im Verlauf der Schwangerschaft nach. Nach diesen Forschern weist diese kürzere Latenzzeit auf eine fortschreitende Hirnreifung im Sinne einer zunehmenden Myelinisierung und der damit verknüpften schnelleren Reizleitung hin (Rieder 2017). Im Jahr 2013 wurde von Kiefer-Schmidt et al. (2013) der Einfluss der auditiven Stimulation auf den Verhaltenszustand der Feten nachgewiesen. Dabei haben sie gezeigt, dass die Dauer der Latenzzeit nach dem Setzen des Stimulus davon abhängt, in welchem Erregungszustand sich der Fetus zuvor befand (Verhaltensstadium: ruhig/aktiv, schlafend/wach, definiert nach Nijhuis et al., 1982) (Kiefer-Schmidt et al. 2013). Eine Kurzfassung der Studie ergibt Folgendes: ruhig schlafende Feten zeigen längere Latenzzeiten als aktiv schlafende und aktiv wache Feten (Kiefer-Schmidt et al. 2013). Im Vergleich zu normalhörenden Erwachsenen, bei denen die tiefsten hörbaren Töne zwischen 16Hz und 21Hz liegen und die obere Grenze der Hörbarkeit Frequenzen von

16.000 Hz bis 20.000 Hz erreicht, ist das Hören des Fetus auf einen noch geringeren Frequenzbereich limitiert (Gerhardt and Abrams 2000). In der 35 SSW ist der Fetus besser in der Lage, zwischen 2 unterschiedlichen Frequenztönen zu differenzieren, was in der 27. SSW noch nicht möglich ist (Shahidullah and Hepper 1994). Aber Laut Draganova ist diese Unterscheidung von Frequenztönen durch die Feten ab der 28. SSW möglich (Draganova et al. 2007). Dieser Sachverhalt lässt sich bestätigen, da im letzten Drittel der Schwangerschaft die fetalen Nervenbahnen weitgehend ausgebildet sind. Demzufolge ist eine Integration und eine Unterscheidung von linguistischen Informationen möglich (Zappasodi et al. 2001). Huotilainen et al. demonstrierten im Jahr 2005 mittels MEG bei Feten und Frühgeborenen die Fähigkeit, zwischen Tönen unterschiedlicher Frequenz zu unterscheiden. Dies entspricht einer Leistung des Kurzzeitgedächtnisses (Huotilainen et al. 2005; Rieder 2017). Außerdem wurde von Kisilevsky et. al. in einer Studie mit Feten ab der 28. intrauterinen Woche eine Herzfrequenzänderung des Fetus wenn man ihm ein Musikstück mit Frequenzen zwischen 105-110 dB vorspielte (Kisilevsky et al. 2004). Damit der Fetus auf eine auditive Stimulation reagieren kann, reicht es nicht, ihn mit einer beliebigen Tonfrequenz zu stimulieren, sondern die Wahrnehmung der Nachricht ist abhängig von der Person des Sprechers und von den Transmissionswegen (Gerhardt and Abrams 2000). In der Tierforschung wurde an Schafen erwiesen, dass die fetale Reaktion auf Stimuli von bestimmten Faktoren wie der Stellung des Schallkopfes zum Mutterleib (Flanke der Mutter oder im Uterus), dem Geschlecht des Sprechenden (Mann oder Frau), Tonintensität (65, 75, 85dB). In die Messung der Antwort sollte außer der Tonlokalisation auch die Amplitude und die Latenzzeit des Stimulus einbezogen werden (Gerhardt and Abrams 2000). Hinzu kommt, dass tiefe Frequenzen leichter den Uterus durchdringen als hohe Töne (Shahidullah and Hepper 1994).

1.2 Messung der fetalen Aktivitäten mittels Kardiotokographie und fetaler Elektrokardiographie.

Im Jahr 1895 hat ein französischer Geburtshelfer namens Adolphe Pinard (1844-1934) ein verbessertes Stethoskop aus Holz gebaut, das heute als Alternativverfahren zur Kardiotokographie (CTG) zur fetalen Herztöne-Auskultation in der Geburtshilfe noch immer angewendet wird. Mithilfe eines normalen Stethoskops lässt sich wie bei Erwachsenen die fetale Herzaktion im Mutterleib auskultieren. Aufgrund der höheren diagnostischen Genauigkeit zieht man heute jedoch moderne Verfahren vor. Während des Schwangerschaftsscreenings werden mit Hilfe des Ultraschalls Größe, Alter (Scheitel-Steiß-Länge) und Wachstum des Fetus gemessen. Die Verwendung der Echokardiographie als Untersuchungsmittel ist speziell zur Veranschaulichung der Funktionsfähigkeit des Herzens geeignet. Dadurch können Herzfunktion, Entwicklung der großen Gefäße, sowie die Herzgröße und Herzform gut überprüft werden. Trotz dieser hervorragenden Möglichkeiten, die ein Ultraschallgerät bietet, wie B-Bild oder Farbdoppler, ist es nicht möglich, den elektrischen und physiologischen Prozessen am fetalen Herzen aufzuzeichnen. Anhand des Elektrokardiogramms gibt es jedoch zusätzlich eine weitere Möglichkeit, das fetale Herz zu untersuchen (Pschyrembel et al. 2002).

1.2.1 CTG: Kardiotokographie

Mithilfe des Herzton-Wehen-Schreibers (in der Regel ab der 28. SSW) können 20 bis 30 Minuten lang fetale Herztöne sowie maternale Wehentätigkeiten überprüft werden. Mit einem sogenannten Doppler-Ultraschall-Transducer, der auf dem mütterlichen Abdomen angelegt wird, werden Ultraschallwellen mit hoher Frequenz durch die mütterliche Bauchdecke in Richtung des fetalen Herzens gesendet und die rücklaufenden Impulse nach der Herzreflexion des Fetus vom Transducer registriert. Je nach Deviation wird die Reflexion der durch das Gewebe gedämpften Schallwellen stärker oder weniger stark registriert. Zusätzlich besteht das System aus einem zweiten Messsensor, der den Muskeltonus bzw. den Druck der uterinen Muskulatur als Hinweis auf Wehentätigkeiten übermittelt. Parallel zur Messung werden die Herzschläge bzw. die Herzfrequenz auditiv wiedergegeben und die Aktivitäten graphisch auf einem speziellen Papier aufgezeichnet. Aufgrund der Empfindlichkeit der

Transducer-Signale, die bei kindlichen Bewegungen auftreten können, stimmt der zeitliche Abstand zwischen den Herztönen nicht immer komplett überein. Im Laufe der CTG-Registrierung werden Anstiege der fetalen Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge/min, und zwar mindestens 15 Sekunden lang beobachtet. Diese Frequenzanstiege werden als Akzeleration bezeichnet, und Abfälle der Herzfrequenz um mindestens 15 Schläge/min unter die Grundfrequenz (zwischen 120-160 Schläge/min bei unauffälligen CTG) nennt man Dezelerationen. In der Geburtshilfe spielt standardmäßig das CTG bei Screening sowie peri-partum eine große und wichtige Rolle, da es parallel zum Herzschlag Auskunft über Uteruskontraktionen gibt. Im Falle einer Komplikation, die vor der Geburt auftritt, können Hebammen und Ärzte mithilfe eines CTGs schneller reagieren und möglicherweise das Leben von Kind und Mutter retten. Die Kardiotokographie (CTG) ist die am weitesten verbreitete antepartale Überwachungstechnik und konzentriert sich auf die Erkennung von fetalen Herzschlägen im Doppler-Ultraschall (Ferrario et al. 2007).

1.2.2 Fetale Elektrokardiographie

Unter Verwendung einer internen Elektrode (Skalpelektrode) oder einer externen Elektrode (Anlegung von Elektroden auf dem mütterlichen Abdomen) können die elektrischen fetalen Herzsignale direkt aufgenommen werden. Diese Methode ermöglicht es, PQRST-Komplexe, ST-Streckenveränderungen, PQ-Zeit-Verhalten und somit RR-Intervalle aufzuzeichnen und zu analysieren. Wie bei Erwachsenen können uns Analysen der fetalen EKG-Veränderungen einen Hinweis auf Reizleitungsstörungen geben. Aufgrund der auf dem Fetus vorhandenen wachsähnlichen, schmierigen, weißen Substanz zwischen der 25. und 32. SSW ist eine externe Signalableitung mit der fetalen Elektrokardiographie erschwert (Schneider et al. 2016).

1.2.3 Eignung des fMEGs für die Erforschung von fetaler Entwicklung

In Little Rock, Arkansas-USA, wurde im Jahr 2000 das erste fMEG Gerät SARA (SQUID Array for Reproductive Assessment) mit einem 151-Kanal-MEG-System installiert, welches durch Zusammenarbeit mit der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie der Arkansas Universität für Medizinische Wissenschaften und das MEG-Zentrum in Tübingen zu neuen Aspekten in der prä- und postfetalen Forschung geführt hat (Eswaran, Preissl et al. 2002; Vrba, Robinson et al. 2004; Holst, Eswaran et al. 2005).

Ungefähr 8 Jahre später (2008) wurde eine weiterentwickelte Version des SARA-System (SQUID Array for Reproductive Assessment, VSMMedTech, Port Coquitlam, BC, Kanada) am fMEG-Zentrum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen aufgebaut. Im Vergleich zum Vorgänger ist dieses MEG mit 5 zusätzlichen Sensoren, also insgesamt 156 Stück ausgestattet (Linder et al. 2014). Die Sensoren, die fetale entstehende magnetische Felder aufnehmen, sind auf der konkaven Fläche des Geräts homogen verteilt. Ergänzend besteht es aus 29 Referenzsensoren zur externen Störsignaldetektion und 4 Lokalisations-Drahtspulen (Coils) zur mütterlichen Körperpositionierung (Eswaran, Preissl et al. 2002; Eswaran, Wilson et al. 2002; Vrba, Robinson et al. 2004; Holst, Eswaran et al. 2005). Außerdem bietet es eine sehr ergonomische Sitzposition, die eine längere Dauer der Datenerfassung bei geringer mütterlicher Bewegung begünstigt, an (Abbildung 1) (Micheli et al. 2010).



Abbildung 1: schematische Darstellung des fMEG-Systems Tübingen.

Fetales Magnetoenzephalographie ermöglicht uns heute außer der fetalen Gehirnaktivität, die Kindsbewegungen, Herzaktivitäten und die mütterliche Wehentätigkeiten zu untersuchen. Es wurde in fMEG-Studien bei hypotrophen Feten längere Latenzzeiten auditiv evozierter potentiale im Vergleich zu eutrophen Feten nachgewiesen (Kiefer et al. 2008; Gross et al. 1999). Eine Arbeit von Peters et al. 2013 beschrieb, dass die ersten adulten magnetischen Felder des Gehirns im Jahr 1968 von Cohen diagnostiziert worden seien (Peters and Ghadiri 2013). In einer Studie von Blum und Saling wurden die ersten auditiven fetalen Antworten mittels MEG gemessen, wobei die Messung an 2 Probanden mit einem 1-Kanal „superconducting quantum interference device“ (SQUID) untersucht wurde (Blum et al. 1984)

In unserer Studie haben wir kein 1-kanaliges MEG-System verwendet, da es durch ein überflüssiges Filterdesign zu möglichen, beiläufigen, fetalen

Signaleliminierungen oder die Einführung eines falschen Signals kommen kann (Preissl et al. 2004). Durch den Ansatz von mehrkanaligen SQUID-Systemen, ist die Reduzierung der Magnetocardiography-Interferenz (MCG) erfolgreicher (Preissl, Lowery et al. 2004). Noch dazu ist bei Verwendung eines Multi-sensor-SQUID-Arrays nicht nur die Möglichkeit eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses vorhanden, sondern es kann auch zu einer umfangreichen Registrierung von fetalen MCG (fMCG)-Signale kommen (Wilson et al. 2008). Außerdem bestehen noch andere bildgebende Möglichkeiten, um die fetale Aktivitäten aufzuzeichnen bzw. zu untersuchen. Beispielweise ist die Computertomographie aufgrund der Strahlungsbelastung nicht bevorzugt im Vergleich zum fMEG. In den letzten Jahrzehnten etablierten sich die Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und das fMEG als Methoden zur fetalen kardialen und neuronalen Aktivitätenanalyse. Aber aufgrund der schwierigen Messraumzugänglichkeit, hoher Magnetfeldernexposition und hohen Schallpegeln beim MRT, ist eine fetale Untersuchung damit eingeschränkt. Im Gegensatz dazu ist das fMEG eine mit guter Auflösung komplette passive, nicht-invasive Untersuchung, die im Vergleich zu fMRI keine anatomische Information liefert (Preissl et al. 2004). Deswegen wird vor jeder Messung ein Ultraschallgerät zur Lokalisation der fetalen Kopfposition angewendet (Eswaran et al. 2002; Gutierrez et al. 2005). Obwohl das MRT bessere anatomische Bilder und eine höhere räumliche Auflösung liefern kann, wird es derzeit nur eingeschränkt bei gesunden Feten eingesetzt.

Mithilfe von MEG können elektrische Ströme bei fetaler Aktivität der Hirnrindenneuronen gemessen werden. Außerdem werden die magnetischen Signale nicht durch die unterschiedlichen biologischen Gewebeschichten verändert (Preissl et al. 2004). Die Magnetokardiographie ermöglicht eine gute Datenakquisition ab der 13. SSW, beispielsweise die ventrikuläre Aktivität im Rohsignal (Leeuwen et al. 2001). Zusätzlich bietet die Magnetokardiographie eine bessere zeitliche Auflösung im Vergleich zum CTG.

1.3 Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität, d.h. die physiologische Unregelmäßigkeit des Herzschlags, stellt die Fähigkeit des Herzens dar, sich von einem Schlag zu einem anderen spontan und flexibel an bestimmte Situationen wie emotionalen Stress, Belastung, sportliche Aktivität oder eine depressive Phase anzupassen. Die Herzratenvariabilität ist ein Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des Herzens auf innere und äußere Reize zu reagieren. In jüngster Zeit erforschten Ärzte die Rhythmen und Geräusche des Herzens durch Auskultation, und stellten Rhythmusverschiebungen in Korrelation zu Alter, Gesundheitszustand, Erkrankungen und psychischen Zuständen fest (Berntson et al. 1997). Der diagnostische Wert der Herzratenvariabilität hat inzwischen in der Geburtshilfe einen höheren Stellenwert gewonnen, da sich dank der Kardiotokographie die Variationen des fetalen Herzverhaltens sich sicher kontrollieren lassen. Heute sind in PubMed über 20.000 Artikel unter „Heart rate Variability“ zu finden. Im Vergleich zum Jahr 2000 als es zu dem Thema ungefähr 600 Paper gab, weist diese heutige Anzahl an Publikationen auf das steigende Interesse der Wissenschaft an diesem Thema hin.

Außerdem haben Parameter wie Lebensalter, Geschlecht, körperliche Lage (stehend, sitzend, liegend), Tageszeit (zirkadiane Rhythmik), Temperatur, Nahrungsaufnahme, sportliche Tätigkeit, psychischer Zustand, Atmung, Medikamente (Atropin, Phenylephrin, β -Rezeptorenblocker), Konsum von Nikotin (Levin u.a. 1992) oder Alkohol einen Einfluss auf die Herzratenvariabilität (Hottenrott 2002). Einer der Hauptfaktoren, der für diese Variabilität eine Rolle spielt, ist das Zusammenspiel vom sympathischen und parasympathischen Nervensystem. Durch den amerikanischen Physiologen Walter Cannon (1871-1945) wurde der Sympathikus als „fight-or-flight“-Response bzw. „Kampf oder Flucht“-Reaktion definiert, da Menschen bzw. Lebewesen rasch in einer Gefahrensituation durch Zusammenarbeit zwischen vegetativem Nervensystem und Nierenmark zu hormonaler Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin kommen. Diese schlagartige hormonale Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin bewirkt peripher eine Gefäßkonstriktion über

alpha-1-Rezeptoren, ein erhöhtes Schlagvolumen am Herzen, eine Bronchienerweiterung sowie eine Erhöhung der Atemfrequenz an der Lunge, eine Erhöhung des Muskeltonus, eine Bereitstellung von Energie durch katabole Prozesse und vermehrtes Schwitzen (Schmidt et al. 2017).

Anders als der Sympathikus hat das parasympathische Nervensystem eine gegenteilige Funktion, indem es Ruhe- und Regenerationsphasen bzw. „rest and digest“ anstrebt. Dieser Effekt lässt sich anhand folgender Beobachtungen bemerken: vermindertes Herzschlagvolumen, Vasodilatation der Blutgefäße mit anschließender Besserung der Durchblutung der Organe, Konstriktion der Bronchien, verstärkte Darmperistaltik, Uteruskontraktion, vermehrte Speichelproduktion, anabole Prozesse und Schlaf (Schmidt et al. 2017).

Außerdem sind vagale bzw. parasympathische Antworten auf einen Stimulus schneller (mit einer kleinen Verzögerung) im Vergleich zu sympathischen Reaktionen (langsamer mit 1-2s Zeitprolongation) (Berntson et al. 1997).

Zusätzlich spielt die Herzratenvariabilität in unterschiedlichen Fachdisziplinen eine gewisse Rolle. In der Kardiologie ist es sowohl ein relevantes Kriterium für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Bigger et al. 1994) als auch erlaubt es eine Risikoeinschätzung für einen spontanen Herztod (Odemuyiwa et al. 1991). In der kognitiven Psychologie kann sie einen Hinweis auf mentale Leistung, Arbeitsbelastung oder Achtsamkeit geben (Weber et al. 1994; Richards and Casey 1991; Mulder 1992). Es könnte auch als Parameter zur Einschätzung der Narkosetiefe in der Anästhesie verwendet werden (Baumert et al. 1995; Berntson et al. 1997). Kurz gesagt: Sympathische und parasympathische Fasern des Nervensystems arbeiten miteinander, um eine physiologische Balance zu erreichen.

Im Folgenden werden Abkürzungen der Parameter der Herzratenvariabilität zusammengefasst: (Electrophysiology 1996).

Parameter	Abkürzungen	Einheit	Definition	Bemerkung
High frequency-Band	HF-Band	Hz	Leistungsdichtespektrum von >0,15 bis 0,40 Hz (maternal) Fetal: 0.40 bis 1.70	Frequenzen im HF-Band werden dem Parasympathikus

			Hz	als Ursache zugeordnet
Low frequency-Band	LF-Band	Hz	Leistungsdichtespektrum von >0,04 bis 0,15 Hz (maternal) Fetal: 0.08 bis 0.20 Hz	Dieser Bereich wird sowohl auf sympathische als auch auf parasympathische Aktivität zurückgeführt. Parasympathische Einflüsse nimmt man vor allem bei niedriger Atemfrequenz (<7 Atemzüge/Minute) an. Des Weiteren ist dieser Frequenzbereich repräsentativ für barorezeptorische Aktivität. Die sogenannte Baroreflexschleife weist eine intrinsische Frequenz von etwa 0,1 Hz auf.
LF/HF-Ratio			Verhältnis des LF-Bands zum HF-Band	Oft als Ausdruck der vegetativen Balance von Parasympathikus und Sympathikus bezeichnet. Trifft nur bedingt zu. HF-Bereich ist zuverlässig dem Parasympathikus zuzuordnen, der LF-Bereich enthält sowohl sympathisch als

				auch parasympathisch vermittelte Regulationen. Je höher der Wert, desto mehr Sympathikusaktivität
Root Mean Square of Successive Differences	RMSSD	Ms	Quadratwurzel des Mittelwerts aller quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (noch genauer: Standardabweichung der Differenzen sukzessiver RR-Intervalle)	RMSSD drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert. Indikator der parasympathischen Aktivität. Fehleranfällig bei Artefakten und Rhythmusstörungen.
Standard Deviation of the NN Intervall/Standardabweichung der RR-Intervalle	SDNN	Ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung (Gesamtvariabilität)	Standardabweichung aller RR-Intervalle einer Messung (Gesamtvariabilität)
RR-Intervall	RR	Ms	Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG)	

Tabelle 1: Parameter der Herzratenvariabilität

In der Tabelle 1. sind diese oben genannten Charakteristika der fetalen Herzparametern in Bezug auf die Stimulationsbedingungen (Spontan/Audio) unserer Studie zusammengefasst.

Durch das Zusammenspiel von Barorezeptoren, Sinusknoten und Medulla Oblongata im Hirnstamm nimmt unter Einwirkung von Parasympathikus und Sympathikus die Herzfrequenz bei Einatmung zu und bei Ausatmung ab. Discroll und Di Cicco 2000 beschreiben einen Anstieg der HF-Werte und

Senkung der LF/HF-Ratio-Werte bei 12 Atemzügen/Minute, was ein Hinweis auf einen Parasympathikus-Effekt ist. Dagegen sind bei 18 Atemzügen/Minute abnehmende HF-Werte und zunehmende LF-Werte darzustellen (Bernardi et al. 2000). Dieser Einfluss der Atmung auf die Herzratenvariabilität nennt sich respiratorische Sinusarrhythmie. Ähnlich dazu hat Ludwig (1816-1895) im Jahr 1847 in Hunderversuchen mittels Kymograph eine rhythmische Beschleunigung der Pulsfrequenz bei Inspiration und eine Verlangsamung bei Ausatmung festgestellt (Berntson et al. 1997). Außerdem wurde von Wundt (1832-1920) eine Korrelation zwischen Atemmechanik und Herzaktivität beschrieben. Der Zusammenhang lautet, das Aufblasen der Lunge bzw. Inspiration (dabei werden afferente Thoraxdehnungsrezeptoren zur Hemmung der vagalen Reaktion aktiviert) führt zu einer Beschleunigung und ein Zusammenziehen der Lunge bzw. Expiration zu einer Reduzierung der Herzfrequenz (Berntson et al. 1997). Bei Erwachsenen lassen Spektralanalysen der Herzratenvariabilität von einem überlebenden Myokardinfarkt-Patientenkollektiv eine Reduktion der Leistung der Spektralkomponenten beobachten (Bigger Jr et al. 1991). Zusätzlich ist bei frisch herztransplantierten Patienten eine Reduktion der Herzratenvariabilität zu sehen (Sands et al. 1989). Mit Fortschreiten der Schwangerschaft ist die Dauer der Herzzeitintervalle des Fetus größer, was wegweisende Entwicklungsschritte des autonomen Nervensystems darstellt. Allerdings sind die Ergebnisse der Zunahme der Zeitintervalle bei verschiedenen Arbeitsgruppen systematisch unterschiedlich. Ursächlich für dieses Divergieren der Ergebnisse könnten sein: das eingesetzte Messsystem (Sensortyp; Anzahl der Messkanäle; Systemrauschen; Abschirmung), die Physiologie des Fetus (Gestationsalter; Abstand und Orientierung zum Messsensor), oder die Nachbearbeitung des Signals (Eliminierung des maternalen Signals; Anzahl, Morphologie und Dauer der in die Signalmittelung eingeschlossenen fetalen Herzschläge; Definition des Anfangs bzw. des Endes des jeweiligen Intervalls) (Leeuwen et al. 2001).

1.4 Einfluss des mütterlichen Metabolismus auf die fetale Entwicklung

Eine Empfindlichkeit des fetalen autonomen Nervensystems (ANS) auf Veränderungen des BMI vor Schwangerschaft, Gewichtsveränderungen und den Glukosestoffwechsel wurde im Jahr 2020 aus einer Mat Husin Arbeitsgruppe nachgewiesen (Mat Husin et al. 2020).

Eine niedrige maternale Insulinsensitivität kann hervorgerufen werden durch Adipositas, biologisches Alter, durch genetische Komponenten oder periphere Insulinresistenzen (Tschröder et al. 2006). Laut einer neuen Studie hat eine maternale Gewichtszunahme einen Einfluss auf die Veränderung der Herzratenvariabilität (Mat Husin et al. 2020). Zusätzlich ergab sich in einer Arbeit über die maternale Gewichtszunahme in der SW eine Korrelation mit einer veränderten HRV von 2-jährigen Kindern: Je höher die Gewichtszunahme der Mutter, desto niedriger war die Herzrate der Kinder. Eine höhere mütterliche Gewichtszunahme war außerdem mit einem niedrigeren LF/HF Quotienten und einem höheren RMSSD Wert assoziiert (Fritsche et al. 2019).

Zu der Insulinsensitivität ist die Arbeit von Linder et al. zu erwähnen, welche eine verlangsamte Gehirnreaktion des Fetus unter anderem durch eine schlechte mütterliche Insulinsensitivität beschreibt (Linder et al. 2014).

1.4.1 Definition von OGTT/GDM

In einem Schwangerschaftsscreening werden Patientinnen unter anderem auch bezüglich ihres Glukosestoffwechsels getestet. Als erstes wird ein Glukose-Challenge-Test durchgeführt. Dieser Test ist eine kleine Version des OGTT. Die Patientin trinkt eine 50 Gramm Glukose-Lösung, nach einer Stunde wird ihr Zuckerwert gemessen. Wenn es zur Überschreitung der Plasmaglukosekonzentration von 135 mg/dl (7,5 mmol/l) trotz doppelter Messung im Glukose-Challenge-Test kommt, muss anschließend zur diagnostischen Abklärung der Glukosetoleranzstörung der Schwangeren ein 75 Gramm-OGTT zeitnah durchgeführt werden. Dies ist der Grund, warum der Glukose-Challenge-Test oft als „Vortest“ bezeichnet wird.

Laut der International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) spricht man über Gestationsdiabetes bei 75 Gramm OGTT erst wenn mindestens einer der, in der unten beschriebenen Tabelle, Grenzwerte im venösen Plasma erreicht oder überschritten wird (S3-Leitlinie, 2018).

Zeitpunkt 24+0–27+6 SSW	Grenzwerte IADPSG/WHO venöses Plasma (mg/dl)	(mmol/l)
Nüchtern	≥ 92	≥ 5,1
Nach 1 Stunde	≥ 180	≥ 10,0
Nach 2 Stunden	≥ 153	≥ 8,5

Tabelle 2: OGTT-Test, Grenzwerten (S3-Leitlinie, 2018)

Für den Test muss die Probandin 75 g einer mit Wasser gemischter Glukoselösung innerhalb von fünf Minuten trinken. Es sollte nach Aufnahme der Trinklösung der Blutzuckerwert ansteigen, dies sollte als stimulierender Faktor für den metabolischen Stoffwechsel zur Erhöhung der Insulinsekretion aus der Speicheldrüse dienen. Anschließend kommt es zur Stimulation der Leber zur Glykogenspeicherung sowie Glukosespeicherung in Muskel- und Fettzellen. Der Körper ist in der Lage trotz dieses Überschusses an Glukose einen Sollwert in einer normwertigen Zeitspanne zu erreichen. Sollte es zu Verzögerungen beim Erreichen dieses Richtwertes kommen, könnte dies einen Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage, Resistenz der Insulinrezeptoren oder eine zu geringe Fähigkeit der Insulinsekretion sein.

Laut Internationaler Diabetes Federation ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines erhöhten Blutglukose-Werts in der Schwangerschaft mit zunehmendem Alter vergesellschaftet. Eine im Jahr 2017 von dieser Föderation weltweit durchgeführte Studie berichtet über 85,1% Geburten mit Gestationsdiabetes von 16,2% Geburten mit Hyperglykämie in der Schwangerschaft. Der höchste Anteil an Geburten mit Gestationsdiabetes findet sich in Ländern, in denen der Zugang zu Schwangerschaftsvorsorgen limitiert ist (abgerufen von <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>). Ist die Probandin schon jahrelang mit nicht-normalen Blutzuckerwerten konfrontiert,

spricht dies gegen Gestationsdiabetes. Aber wenn diese unphysiologische Schwankungen einzig und alleine in der Schwangerschaft auftreten und zuvor nie der Fall gewesen sind, gehört es zu einem Gestationsdiabetes Mellitus (GDM). Bei einem typischem Schwangerschaftsdiabetes sollte nach der Schwangerschaft der Glukosestoffwechsel wieder normalisiert sein. Zusätzlich kann in der Schwangerschaft eine neu aufgetretene Glukose-Toleranzstörung einen Hinweis auf eine neue entstehende Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 Erkrankung sein. Da die Erkrankung meist beschwerdefrei verläuft, sind Symptome wie ein erhöhtes Durstgefühl, häufiges Wasserlassen, häufige auftretende Harnwegsinfekte, in Ultraschallscreenings diagnostizierte Veränderung der Fruchtwassermenge, eine intrauterine Wachstumsverzögerung, ein über die Norm erhöhtes fetales Gewicht sowie eine im Vergleich zum Durchschnitt erhöhte arterielle Blutdruck (Daikeler et al.; Claudi-Böhm and Böhm 2012). Therapeutisch ist bei Gestationsdiabetes zuerst eine Änderung des Ernährungsverhaltens mit motivierender erhöhter und angepasster körperlicher Bewegung der Probandinnen empfehlenswert. Bei Misserfolg trotz Lifestyleänderung und Diätplan, ist eine Insulintherapie sowie eine orale Diabetes-Medikation erlaubt.

1.5 Zusammenspiel zwischen zentralem und autonomem Nervensystem

Ein Einfluss der auditiven Stimulation auf den Verhaltenszustand der Feten wurde nachgewiesen (Kiefer-Schmidt et al. 2013). Es wurde gezeigt, dass die Dauer der Latenzzeit nach dem Setzen des Stimulus davon abhängt, in welchem Erregungszustand sich der Fetus zuvor befand (Verhaltensstadium: ruhig/aktiv, schlafend/wach, definiert nach (Nijhuis et al. 1982)). Von Brändle und Kollegen wurde gezeigt, dass der Verhaltenszustand mit der HRV zusammenhängen. Dieser Zusammenhang wurde folgendermaßen beschrieben: Der Fötus entwickelt mit der Reifung des ANS die Fähigkeit, HRV und Körperbewegung zu synchronisieren und fetale Verhaltenszustände zu entwickeln (Brändle et al. 2015)

Auch bei Musikexposition nehmen die fetalen Bewegungen zu. Die Reaktion gegenüber der Musik ist von vielen Faktoren abhängig wie Art, Frequenz und Lautstärke des Tons, aber auch vom Zustand des Fetus zu diesem Zeitpunkt (Gerhardt and Abrams 2000). Wenn die Mutter Musik über Kopfhörer hört, lässt sich keine Variation der Herzaktivität beobachten. Wenn jedoch die Musik parallel der Mutter und dem Fetus vorgespielt wird, lassen sich fünf Sekunden lang Aktivitäten des fetalen Herzens feststellen (Gerhardt and Abrams 2000). Mit Fortschreiten der Schwangerschaft wird das Maß der Dämpfung immer geringer, da die Uteruswand auch dünner wird (Deligianni 2019; Piontelli 1996; Spence and Freeman 1996).

In den letzten Phasen der Schwangerschaft ist die Organentwicklung der Feten soweit gereift, dass sie auf interne sowie externe Geräusche empfindlicher sind und ein aktiver Bewegungsmuster zeigen (Purzelbäume) (Griffiths et al. 1994). Sowohl die Ergebnisse über den Zusammenhang von auditorischer Stimulation und Herzaktivitäten des Fetus als auch diejenigen über die Mitwirkung vom metabolischen System der Mutter werden teils meiner Fragestellung sein.

1.6 Fragestellung

Im Rahmen meiner Arbeit möchte ich einen Beitrag zur Erforschung der fetalen Reaktionen bzw. Aktivitäten mithilfe der fetalen Magnetoencephalographie leisten.

Das Ziel dieser Arbeit sollte sich mit den folgenden Fragestellungen befassen: Es gibt ein Unterschied der Herzratenvariabilität zwischen spontaner und auditiver Messung.

Wir vermuten, dass verschiedene Faktoren einen Einfluss auf die Herzratenvariabilität haben. Unter anderem werden wir den Metabolismus, das fetale Geschlecht, das Gestationsalter und das maternales Alter berücksichtigen.

2.Methoden zur Analyse der erhobenen Daten

Eine Schwangere, die als Probandin zur Untersuchung kommt, wird zuerst von einer Hebamme über den Ablauf der Untersuchung und die damit verbundene Risiken aufgeklärt. Der Datenschutz wird zugesichert. Auch für andere eventuelle Fragen steht die Hebamme der Probandin zur Verfügung. Die Untersuchung ist vollständig freiwillig und kann jederzeit von der Probandin ohne begründete Angaben abgebrochen, bzw. beendet werden. Im Liegen werden zunächst ein Ultraschall (Logiq 500MD; GE Healthcare, Pollards Wood, UK) und ein Kardiotokogramm durchgeführt. Dann folgt die Untersuchung mit einer fMEG-Messung. Das Kardiotokogramm erfolgt nach der ersten fMEG-Messung. Das Kardiotokogramm misst schmerzfrei und risikolos die Herztöne des Kindes, die Auskunft über seinen gesundheitlichen Zustand geben sowie eine eventuelle auftretende Wehentätigkeit der Mutter. Mithilfe des Ultraschallgeräts können die fetale Kopfposition, fetale Herzlokalisierung, Lage und Größe des Kindes eingeschätzt werden. Die Probandin wird gebeten Metallgegenstände abzulegen und Krankenhauskleidung anzuziehen, da Metalle (Schmuck, Ohrringe, Piercings, Gürtelschliessen, Handys, etc.) die Funktion der Sensoren stören und somit eine adäquate Durchführung der Untersuchung behindern können.

Angesichts der geringen Feldstärke der biomagnetischen Signale wurde das MEG-System an der Universitätsklinik Tübingen in einer Abschirmkammer installiert. Zur Überwachung der Probandinnen verfügt das MEG-System sowohl über eine Kamera als auch über ein Mikrofon, sodass der/die Untersuchende außerhalb der Abschirmkammer am Computertisch die Videoübertragung beobachten sowie in Kontakt mit der Probandin treten kann. Zur korrekten Durchführung der Messung muss die Probandin eine halbsitzende, nach vorne geneigte Stellung einnehmen (Abbildung 2), wobei ihr Oberkörper in der konkaven Mulde des Messgerätes liegt. Unterstützt wird sie durch Kopfkissen und einen Oberschenkel-Gurt. Die Höhe und der Neigungswinkel der Körperposition lassen sich durch eine mechanische

Positionierung (mittels einer Kurbel) justieren. Dadurch lässt sich das Auftreten eines Vena-Cava-Syndroms verhindern. Auf die beim Ultraschall abdominal markierte Stelle für den Kopf des Kindes wird ein Köpfchensensor angelegt und drei Sensoren werden je seitlich und am Rücken der Mutter angebracht. Diese lateral und dorsal befestigten Sensoren dienen dazu, festzustellen, ob die Position der Schwangeren zu Beginn und am Ende der Messung gleichgeblieben ist (Abbildung 2).

Die akustische Stimulation erfolgt durch einen kleinen, mit Luft gefüllten Ballon, der zwischen dem mütterlichen Abdomen und der konkaven Fläche des Geräts platziert wird. Der kleine Luftballon ist Teil des auditiven Stimulationssystems, das akustische Signale von einem Lautsprecher im Beobachtungsraum durch einen 12 Tygon-Schlauch sendet, der seinerseits in dem besagten Ballon mündet (Eswaran et al. 2002).



Abbildung 2: fMEG-Stellung bei der Messung (fMEG-Tübingen)

Für fetale Messungen wurde ein konventionelles Verfahren der auditiven Stimulation entwickelt: das Oddball-Paradigma (Draganova, Eswaran et al. 2007). Darunter werden Töne in zufällige Reihenfolge neben dem Standardton ein devianter Ton abgespielt (Kümmel, 2017). Es handelt sich dabei um Frequenzöne von 500Hz und 750Hz. Dennoch kommt der deviante Ton (750Hz) in zufälliger Reihenfolge mit einer 25-prozentigen Wahrscheinlichkeit. Die Daten wurden mit einer Abtastrate von 610,352 Hz aufgezeichnet. Der Test findet morgens um 8:00 Uhr an nüchternen Probandinnen statt, d.h. die Probandinnen dürfen in den letzten 8 bis 12 Stunden keine Kalorien, kein Nikotin, keinen Kaffee, keinen Tee und auch sonst keine Getränke außer Wasser zu sich genommen haben. Allerdings sollten die Probandinnen an den drei vorhergehenden Tagen nicht fasten, sondern sich geradezu wie

kohlenhydratreich (150 bis 250 Gramm Kohlenhydrate pro Tag) ernähren, um fehlerhafte Endergebnisse zu verhindern.

Jede Probandin muss parallel zu den drei verschiedenen Messungen mit dem fMEG-Gerät eine Glucose-Lösung (75 g) oral einnehmen (d.h. einen oralen Glucose-Toleranztest (OGTT) durchführen). Zunächst gibt die Probandin um ca. 8 Uhr eine Urin-Probe ab. Dann erfolgt der Ultraschall zur Lagebestimmung des Fetus (s.o). Es werden insgesamt fünf Blutproben entnommen. Die erste Probenentnahme erfolgt nach der ersten fetalen Messung (s.u) bei nüchterner Probandin. Diese erste Messung dauert 20 Minuten. Dafür wird ein peripherer venöser Zugang (Abbocath 20G) gelegt.

Die Verwendung des Zugangs für weitere Blutentnahmen ist schonender für die Probandinnen und bringt daher eine bessere Compliance mit sich. Für die Dauer der gesamten Versuchsserie wird die Probandin von der Hebamme betreut, sodass bei einer Verschlechterung ihres Zustands eine rasche fachliche Intervention möglich ist.

Die Messung des Blutzuckerwerts bei dieser ersten Blutentnahme sollte bei einer gesunden Probandin ungefähr 92 mg/dl betragen. Jetzt beginnt der eigentliche OGTT. Zum sogenannten "Zeitpunkt 0" nimmt die Probandin eine OGTT-Glucose-Lösung von 75 Gramm oral ein. Parallel dazu wird von der Hebamme eine CTG-Messung durchgeführt. Die zweite Blutentnahme erfolgt 30 Minuten (+30) nach Glukoseeinnahme. 35 Minuten nach der oralen Glucoselösung (+35) erfolgt dann die zweite fMEG-Messung (Dauer 20 Min.), wobei in der Regel ein Insulin- sowie Glucose-Peak um den Zeitpunkt +45 Min. zu beobachten ist. Die dritte Blutentnahme erfolgt um den Zeitpunkt +60, also 60 Minuten nach der oralen Glucose-Lösung, wobei der normale Blutzuckerwert um die 180 mg/dl sein sollte. Zwischen der dritten und der vierten (+90) Blutentnahme wird die Probandin nach Gesundheitszustand, Vorerkrankungen, früheren Schwangerschaften, nach BMI, Rauchen, Alkoholkonsum und Sozialstatus befragt. Die dritte und letzte fMEG-Messung (Dauer 20 Min.) findet um den Zeitpunkt +95 statt. Die fünfte und letzte Blutentnahme erfolgt 120 Minuten nach Glukoseaufnahme (+120), und der Sollwert liegt bei 153 mg/dl.

Nach dieser letzten Blutentnahme, werden nochmal einen Ultraschall und eine Urin-Probe (optional) durchgeführt. Die Probandin darf jetzt frühstücken.

Jede der drei fMEG-Messungen wird zweiteilig durchgeführt. Diese zwei Teile bestehen aus einer spontanen Messung von 15 Minuten, also ohne zusätzliche Stimulation, und einer auditorischen Messung, die sechs Minuten dauert gemäß der Abbildung 3.

OGTT			
Subject ID: _____, GA: _____, Date: _____			
Time planned	Actual time	Activity	Notes
08:00		Welcome	
		morning urine sample [optional]	
		ULTRASOUND and short anamnese	
08:30-8:50		baseline measurement fMEG (20 minutes) centered around 8:40	
09:00		laying of venous acces (Abbotath 20G) <i>blood extraction 1: _____ mg/dl</i> <i>[threshold value: 92]</i>	
09:05	0	then drinking the oGGT -solution (75 gr of oral glucose)	
<i>In between</i>		CTG	
09:35	+30	<i>blood extraction 2: _____ mg/dl</i>	
09:40-10:05	+35	second measurement fMEG (20 minutes) here we expect the peak of glucose and insulin centered around timepoint 45	
10:05	+60	<i>blood extraction 3: _____ mg/dl</i> <i>[threshold value: 180]</i>	
<i>In between</i>		test for the assesment of: health, social status, medical history, pregnancy history, body mass index , smoking and alcohol consumption	
		BIA	
	+90	<i>blood extraction 4: _____ mg/dl</i> [OPTIONAL]	
10:40 - 11:05	+95	third measurement fMEG (20 minutes) here we expect the peak insulin level Centered around timepoint 105	
11:05	+120	<i>blood extraction 5: _____ mg/dl</i> <i>[threshold value: 153]</i>	
11:10		ULTRASOUND	
		urine sample [optional]	
		breakfast	
		any leftover organizational tasks	
STAFF:			

Abbildung 3: Protokoll-Messung OGTT-fMEG Tübingen

Die Blutglukosekonzentration wurde mit einem Glucose Analysator (glucose oxidase method; Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, USA) bestimmt. Zur Bestimmung der Insulinsensitivität wurde die Formel von Matsuda, DeFronzo 1999 verwendet (Matsuda and DeFronzo 1999). Wir haben uns auf die Analyse der Werte zum Zeitpunkt 0 min, +60 Min. und +120 Min. beschränkt. Eine schlechte zentrale Insulinsensitivität ist von vielen Faktoren wie zum Beispiel Alter, genetisch, Adipositas, periphere Insulinresistenz abhängig (Linder et al. 2014).

Die originale Matsuda-Formel lautet (Matsuda and DeFronzo 1999):

$$ISI_{Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{Glc_0 * Ins_0 * ((Glc_0 + Glc_{30} + Glc_{60} + Glc_{90} + Glc_{120})/5) * ((Ins_0 + Ins_{30} + Ins_{60} + Ins_{90} + Ins_{120})/5)}}$$

Die angepasste Mastuda-Formel ist:

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{Glc_0 * Ins_0 * \left\{ \frac{Glc_0 + Glc_{60} + Glc_{120}}{3} \right\} * \left\{ \frac{Ins_0 + Ins_{60} + Ins_{120}}{3} \right\}}}$$

Außerdem wurde die Gewichtszunahme (Maternal Weight Gain: MWG) der Schwangeren folgendes berechnet:

MWG:

$$\frac{\text{Gewicht während der Schwangerschaft(Kg)} - \text{Gewicht vor der Schwangerschaft(Kg)} - 1,25 \text{ Kg}}{\text{Schwangerschaftswochen(Weeks)} - 12 \text{ Weeks}}$$

2.1 Auswahl des Studienkollektivs

Unsere Studie umfasste insgesamt 204 Probandinnen bzw. Schwangere. Diese Schwangeren sind Teil einer großen angelegten Studie, welche momentan am fMEG-Institut durchgeführt wird. Die Probandinnen erfuhren von dieser Studie bei pränatalen Untersuchungen durch ärztliche Mitarbeiter der inneren medizinischen Fachabteilung (Innere IV) im Rahmen der „Schwangerschaftsdiabetes Spezialsprechstunde“ und durch ärztliche sowie nicht-ärztliche Mitarbeiter vom Department für Frauengesundheit des Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Probandinnen mit Mehrlingsschwangerschaften mussten wir aus unserer Studie ausschließen, da unsere aktuelle Messtechnik in diesen Fällen noch keine Messung erlaubt. In der Studie wurden berücksichtigt: Gewicht und BMI vor Beginn der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Messung, sowie Alter, Probleme während der Schwangerschaft, Vorerkrankungen, familiäre Erkrankungen, Medikation allgemein und solche mit Einfluss auf die Herzfrequenz, Allergien, Neigung zu Synkopen, Rauchen, Alkoholkonsum, Gewicht und Länge des Fötus und Schwangerschaftswoche.

Metallische Fremdkörper lösen während der Messung Interferenzen aus, welche die Daten beschädigen und folglich eine spätere Analyse erschweren beziehungsweise (bzw.) nicht ermöglichen. Daher müssen Piercings vor den Messungen entfernt werden. Aber trotz der Bemühungen ließ sich bei einem Teil der Probandinnen eine komplette Metallfreiheit nicht erreichen. Herz- und Kreislaufverschlechterungen sowie Nausea, Kollaps oder Schwindel trugen auch zum Abbruch der Messungen bei. In unserer Studie wird der Einfluss des Insulinsensitivitätsindex auf die fetale Herzratenvariabilität analysiert. Daher steht eine anamnestische laufende Insulintherapie bei den Probandinnen in Konflikt zur Teilnahme an der Studie. Insgesamt wurden bei 16 Probandinnen die Messung abgebrochen

Die Probandinnen nahmen an der Studie freiwillig teil. Sie gaben nach dem Ausfüllen des Anamnesebogens und der Aufklärung über die Risiken der Messung und den genauen Ablauf ihre schriftliche Einwilligung zu dieser Studie (vgl. Anhang). Die Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigte unsere Studie mit der Projektnummer 339/2010BO1.

2.2 Trennung der mütterlichen und der fetalen Herzaktivitäten mithilfe der Computerprogramme DataEditor und Matlab.

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden mittels fMEG gewonnen. Nach der Messung wurden die Ergebnisse als Rohdaten automatisch zur späteren Analyse im fMEG-Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen gespeichert. Diese gespeicherten Rohdaten enthalten maternale und fetale Herz- und Hirnsignale sowie Störsignale. Zur Datenverarbeitung verwendeten wir dafür etablierte Software DataEditor (CTF DataEditor, VSM Med Tech) sowie Matlab (The MathWorks, Inc.). Sie erlaubt es die maternalen sowie fetalen Herzsignale durch die von Vrba et al. 2004 beschriebene orthogonale Signalprojektion zu trennen und die Störsignale wo nötig zu entfernen (Vrba et al. 2004; McCubbin et al. 2006).

Da die fetale QRS-Komplexe mithilfe von DataEditor durch „template Matching“ und mit MATLAB durch die „Hilbert Transformation“ und das Setzen eines „Thresholdes“ markiert werden, kann die fetale Herzfrequenz während der Messung berechnet werden. Aus einem Datensatz kann im Verlauf mit zeitlicher höherer Auflösung sogenannte R-Peaks markiert werden (Rieder 2017). Eine Entfernung dieser markierten QRS-Signale aus den Dateien ist mit der Signalprojektion möglich.

Die Rohdaten sind mit einem High-Pass-Filter von 0,5 Hz und einem Tiefpassfilter von 100 Hz während der Analyse mit DataEditor gefiltert worden. Diese Filter dienen der Dämpfung tiefer Frequenzen wie mütterlicher Atembewegungen und Uteruskontraktionen sowie einer Störsignale-Entfernung (Rieder 2017). Diese Störsignale sind während der Messung entstanden. Sie können beispielweise durch fetale Muskelaktivitäten, sowie maternale Bewegungen eintreten.

Die Analyse eines Datensatzes mit DataEditor durch das „Template Matching“ läuft folgendermaßen ab: Zunächst werden die mütterlichen Herzaktivitäten manuell anhand des Detektierens von maternalen R-Peaks markiert. Folglich wird das Programm alle ähnliche markierte QRS-Komplexe aus dem kompletten Datensatz durchsuchen. Danach werden die QRS-Komplexe durch orthogonale Projektion entfernt und durch Marker an der Stelle ersetzt (Vrba et al. 2004). Anschließend lässt sich aus den Markern (R-R Intervalle) die Herzfrequenz automatisch berechnen (Wilson et al. 2008).

Aus dem nun von maternaler Herzaktivität befreiten Datensatz werden mit dem gleichen Vorgehen die fetale R-Peaks detektiert. Es kommt in einigen Fällen zu Störsignalen während der Messung. In solchen Fällen müssen die Störsignale bzw. die dazu gehörenden Kanäle entfernt werden, wenn sich die mütterliche oder fetale Herzsignale dadurch schwerer analysieren lassen.

Nach jeder Herzaktivitätsentfernung lassen sich automatisch die Anzahl der R-Peaks bzw. der Marker und der „Schläge pro Minute“ („beats per minute“ engl.) darstellen, welche die Pulsfrequenz entsprechen. Aber die Reduzierung der MCG-Interferenzen mit dem Auftreten der mehrkanaligen SQUID-Systemen ist aufgrund der unbeabsichtigten Eliminierung von Signalen oder ungeeigneter Filterdesign Einführung eindeutiger geworden (Preissl et al. 2004). Die Abbildung 4 zeigt (Vrba et al. 2004) schrittweise wie die Entfernung der maternale und fetale Herzsignale in der orthogonalen Projektion abläuft (Preissl et al. 2004):

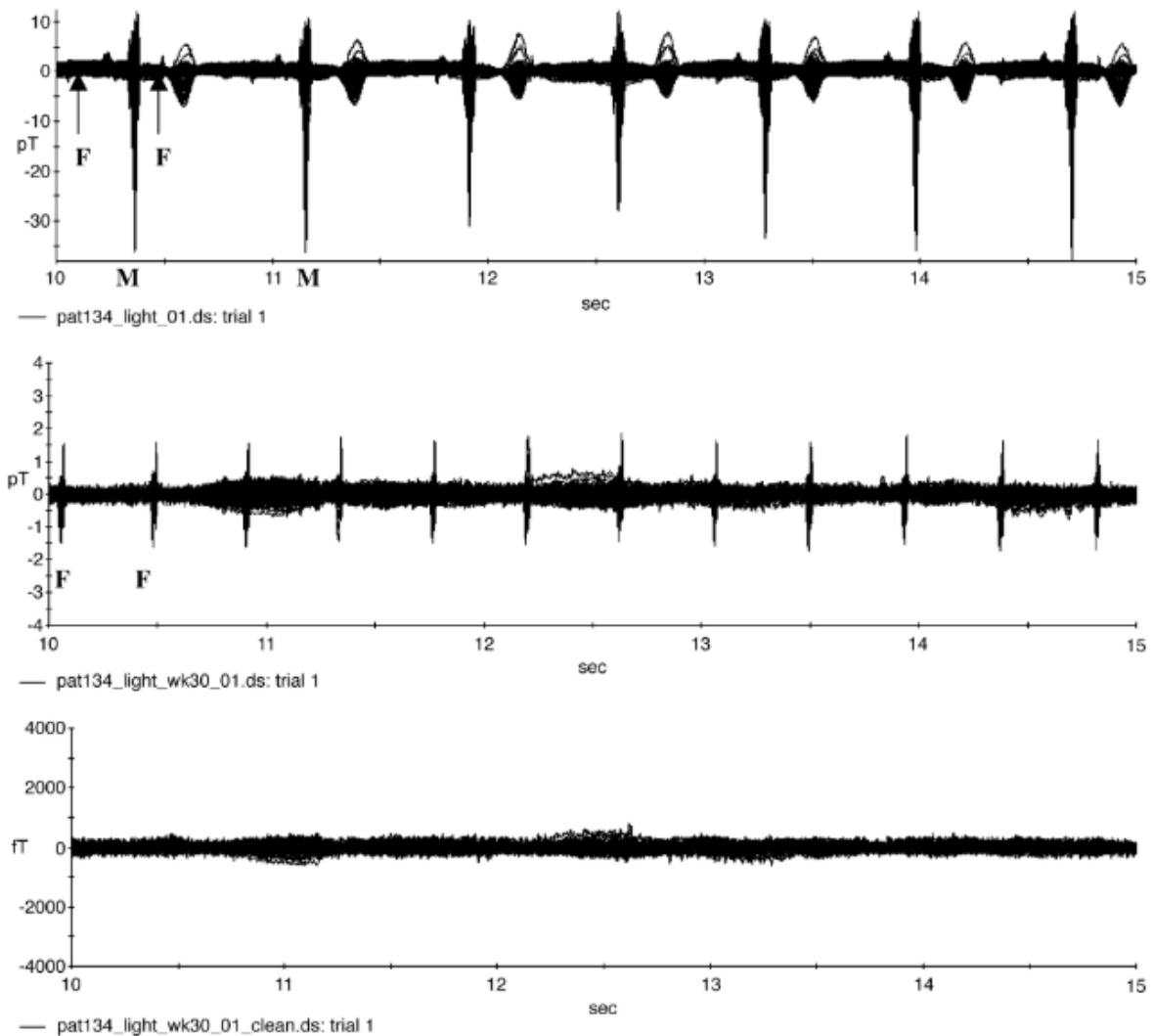


Abbildung 4: Schrittweise Entfernung der mütterlichen und fetalen MCG-Orthogonalprojektionsmethode (Vrba et al. 2004; Preissl et al. 2004).

In der Abbildung beschreiben M und F den mütterlichen und den fetalen Herzschlag. Die erste Graphik zeigt maternale und fetale Herzsignale. Nach Extraktion der mütterlichen Herzsignale aller 151 MEG-Kanäle, entsteht das mittlere Bild. Das zweite Bild stellt die fetale Herzfrequenz dar. Die letzte Graphik bezeichnet nun alle MEG-Kanäle nach mütterlicher und fetaler Herzsignalextraktion.

Das bei der Messung entstehende fetale Magnetkardiogramm (fMCG) illustriert den fetalen Herzrhythmus präzise, zuverlässig und stimmt zur kardiologischen Diagnostik überein. Vorwiegend können Arrhythmien dadurch genau klassifiziert werden (Rieder 2017).

Die Analyse von Datensätze mit MATLAB erfolgt folgendermaßen: Der Datensatz, der davor mit DataEditor analysiert wurde, wird in MATLAB durch die Hilbert-Methode analysiert. Nach Durchlaufen des Programms lassen sich nicht nur Ergebnisse der „Schläge pro Minute“ vom Herzen, sondern auch diejenigen vom DataEditor (die vorher durchgeführt wurden) wiedergeben. Dadurch können die Pulsfrequenz von Müttern und Feten von den beiden Programmen verglichen werden. Die Analyse in Matlab läuft automatisierter als im DataEditor ab. Aber es kommt häufig vor, die manuell mit DataEditor durchgeführte Entfernung bessere Ergebnisse zeigt.

Außerdem wurde ICA erfolgreich bei der Reduzierung der fetalen MCG-Störsignale eingesetzt (McCubbin et al. 2006). Die Analyse mit der orthogonalen Projektion läuft wie in Abbildung 5 dargestellt ab. Die Orthogonale Projektion besitzt einen größeren Vorteil, da sie als Algorithmus robust und automatisierbar ist. Deswegen ist sie traditionell in der fMEG-Signalanalyse angeglichen worden. Leider ist sowohl die Verzerrung des Signalraumes als auch die Dämpfung des fMEGs durch OP aufgrund der fMCG-komponenten als negativer Effekt zu beobachten. Nachdem der Algorithmus primär mit einem QRS-Komplex angepasst wurde, lassen sich mütterliche sowie fetale MCG-Artefakte reduzieren.

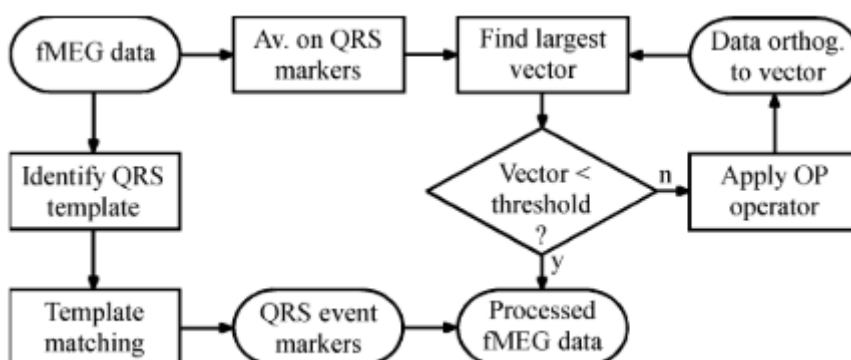


Abbildung 5: Orthogonale Projektion (McCubbin et al. 2006)

Aus DataEditor werden „mMCG“, „fMCG“ und aus MATLAB „mMCG2“, „fMCG2“ als Datensätze mit entfernten Herzsignale erhalten. Dabei steht „m“ für

maternal, „f“ für fetal und „MCG“ für „Magnetokardiogramm“. Im Verlauf wird der Datensatz mit entfernten mütterlichen Herzsignale aus MATLAB „mMCG2“ ausgewählt, um die mütterliche und fetale Herzaktivität zu analysieren. In Matlab im Vergleich zu DataEditor wurden für „mMCG2“ und fMCG2 mehr Markers nachgewiesen.

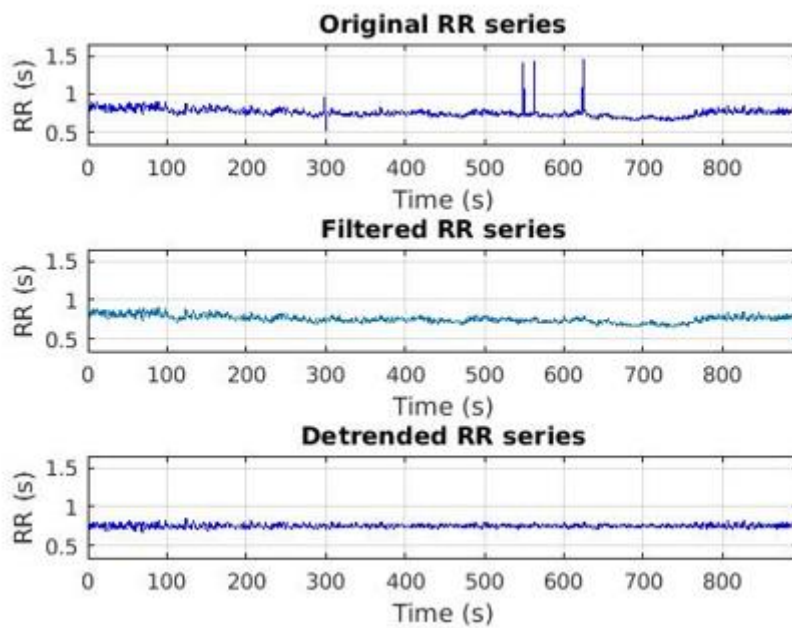


Abbildung 6: Haliza Mat Husein, Methoden Meeting, fMEG Zentrum 2018

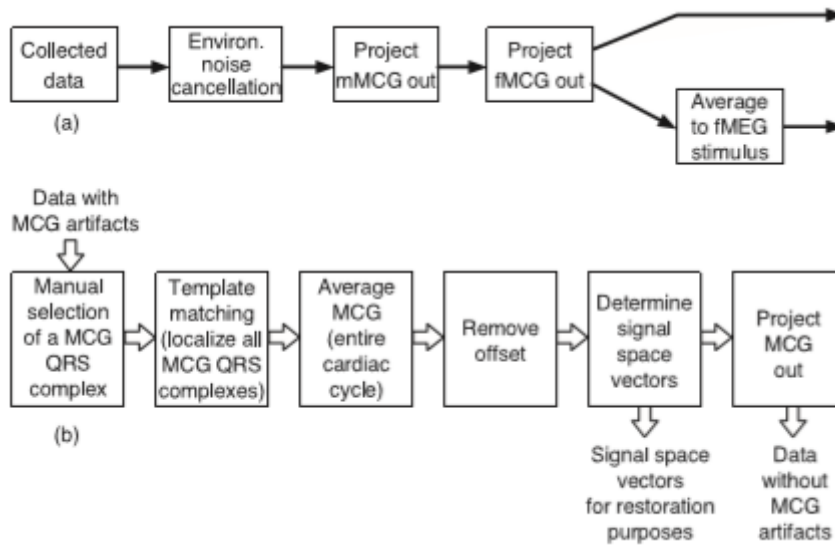


Abbildung 7: fMEG-Datenverarbeitung und detaillierte mütterliche, fetale MCG-Artefakten-Entfernung. (a) Gesamtübersicht über das Verfahren; (b) Schritte zur Entfernung der MCG-Artefakte (mütterlich oder fetal) (Vrba et al. 2004)

2.3 Methoden zur Auswahl der Datensätze und HRV-Analysen

2.3.1 Methoden zur Auswahl der Datensätze

Die Auswahl unserer Datensätze hängt von der qualitativen Auswertung der Verteilung der RR-Intervalle bzw. der Histogramme - normale Gaußsche Verteilung - ab. In anderen Worten, es wird anhand visueller Kriterien überprüft, ob die RR-Abstände physiologisch und realistisch sind und ob die Verteilung der Histogramme normal oder nicht ist (Qualitätsparameter).

Da auditorische und spontane Ergebnisse von jeder Probandin für die Analyse verglichen werden müsste, wurden nicht zu verwendbare Datensätze (bspw. abgebrochene Messung) dementsprechend aus unserer weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

Gemessene RR-Werte von ca. 0.4 Sekunden, 0.45 Sekunden sind normalverteilt (Gaußsche Verteilung). Hierbei sind die fetale RR-Intervalle realistisch. Das beruht auf der Überprüfung der Histogramme der ursprünglichen RR-Zeitreihe und dies wird bejaht (Abbildung 8). Die rote Kurve bezeichnet die normalverteilungskurve des Histogramms (Es ist die erwartete Verteilung bei normalverteiltem Histogramm).

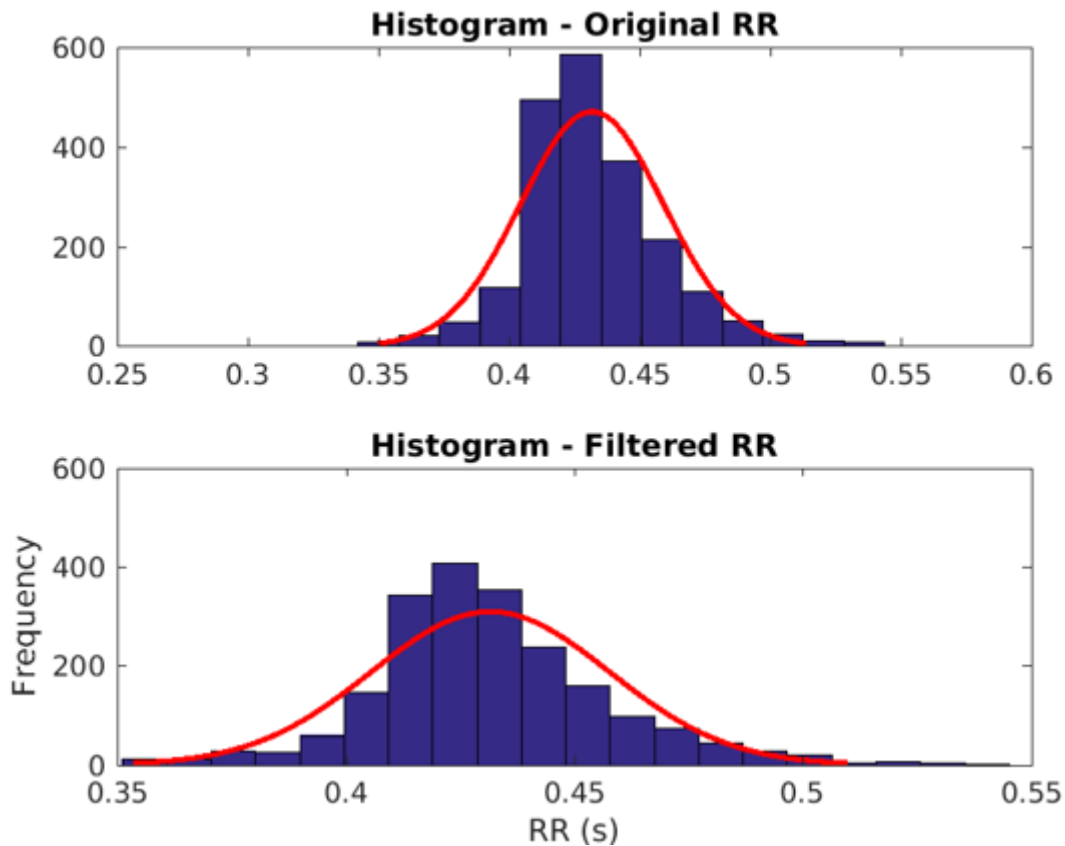


Abbildung 8: Beispiel eines normalverteilten Histogramms der gemessenen RR-Intervalle.

Im Vergleich zur Situation davor beschränkt sich die Beobachtung der Histogramme nicht nur auf die originalen RR-Zeitreihen, sondern auch auf die gefilterten RR-Zeitreihen. Und unter beide Histogramme ist ein RR-Intervall von 2s oder 5s für eine physiologische fetale Herzfrequenz nicht realistisch. Daher spricht man von einer nicht Normalverteilung der gemessenen RR-Werte und somit ist dieser Datensatz nicht auswählbar für die weitere Analyse. (Abbildung 09).

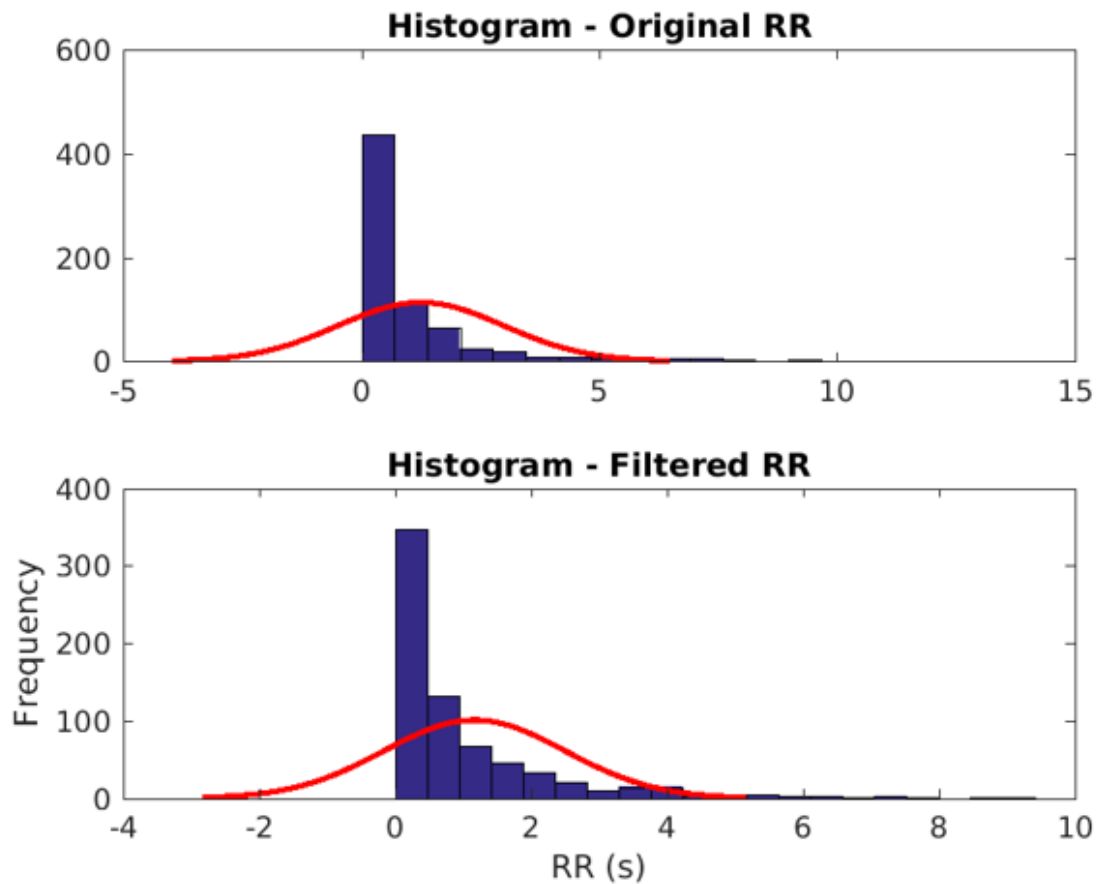


Abbildung 9: nicht-normalverteiltes Histogramm der gemessenen RR-Intervalle.

Die RR-Intervalle entsprechen in der originalen Zeitreihe nicht die physiologische fetale Herzfrequenz. Aber nach Entfernung der „Ectopic Beats“ (gefilterte Zeitreihe) sind realistischere RR-Intervalle von ca. 0.4s zu sehen. Daher wird dann dieser Datensatz ausgewählt. Dies lässt sich durch Beobachtung der Histogramme in der originalen RR-Zeitreihe und in der gefilterten RR-Zeitreihe beurteilen (Abbildung 10).

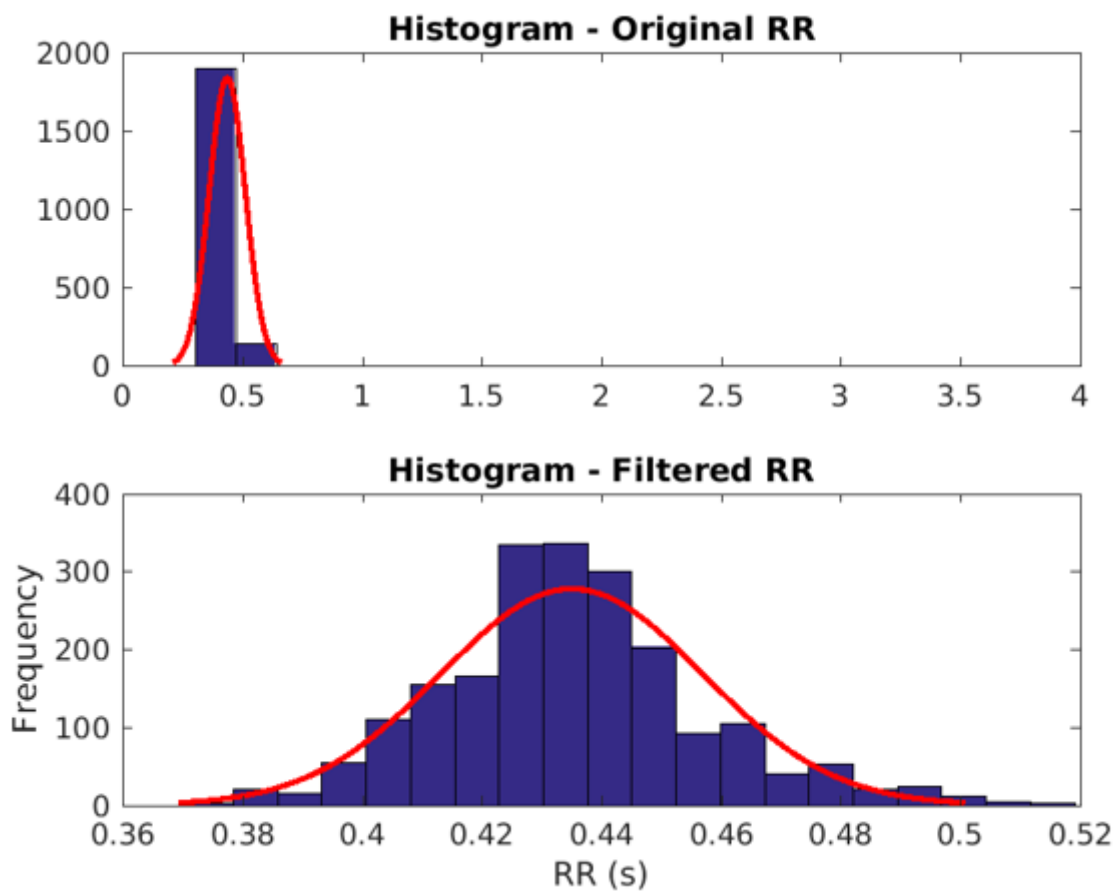


Abbildung 10: normalverteiltes Histogramm der gemessenen RR-Intervalle.

Die Herzratenvariabilität und die Herzfrequenz werden aus Intervallen im Zeit- und Frequenzbereich berechnet (Fehlert et al. 2017).

Aus den Rohdaten werden Datensätze mit DataEditor und der Hilbert-Transformation analysiert und bearbeitet. Dabei werden fetale und maternale MCG entfernt und durch Marker markiert. Diese Marker bezeichnen die fetalen und mütterlichen Herzschläge. Aufgrund der generellen erhöhten fetalen Herzfrequenz im Vergleich zu mütterlichen werden besonders eine hohe Anzahl an fetalen Markern im Vergleich zu mütterlichen gezählt. In MATLAB wird aus dem Datensatz von DataEditor ein txt-file für jeden Marker hergestellt. Der text-file besteht aus zwei Teilen: Der erste Teil besteht aus den RR-Intervallen in

Sekunden. Der zweite Teil des txt-files ist der Zeitpunkt in Sekunden an dem diese Herzschläge zu finden sind.

Je länger der Datensatz, desto größer ist der Anzahl an Peaks. Aus diesen RR-Intervallen wird eine Häufigkeitsverteilung als Histogramm dargestellt (Abbildung 11).

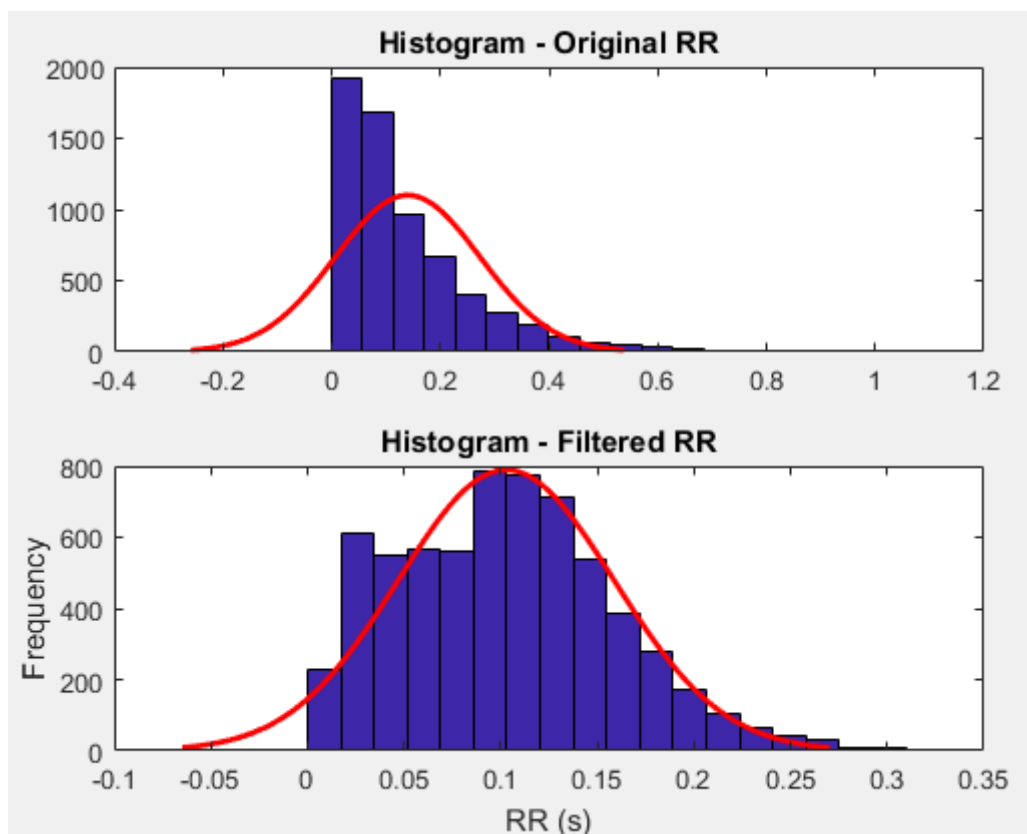


Abbildung 11: Histogramm der RR-Intervallen

In dieser Abbildung sind in der X-Achse die RR-Intervalle in Sekunden dargestellt. Daraus ist zu sehen, wie groß der Abstand zwischen die RR-Intervalle ist. Beispiel: 0.05, 0.15, 0.35 Sekunden. Auf dem mittleren Bild (gefilterte Zeitreihe) (Abbildung 12) sind in der X-Achse die Zeitpunkte und in der Y-Achse die RR-Intervalle

In der Pre-processing RR-Phase (Vorverarbeitung: Bearbeitung vor der HRV-Analyse) werden jeweils 2 mütterliche und 2 fetale Herzmarkers gelesen. Physiologisch gibt es Herzschläge, die aus der Reihe auftreten. Die können manchmal bei Erwachsenen physiologisch oder pathologisch als ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystole auftreten (Steffel and Lüscher 2014). Diese

unregelmäßigen Herzschläge werden entfernt („Ectopic Beat Editing“), da wir in dieser Arbeit normale Herzschläge (Normal-to-Normal NN) analysieren möchten und diese Unregelmäßigkeiten die Analyse beeinträchtigen könnten. Das Filter erkennt die“ Ectopic Beat“ (drei Pfeile auf dem ersten Bild der Abbildung 12) aus der Original RR series (originale Zeitreihe). Aus der RR-Intervallen wird ein Histogramm hergestellt (Abbildung 11). In der Phase Detrending wird ein Filter zur Entfernung eines Trends (zwei Pfeile Bild 2, Abbildung 12) in den Daten eingesetzt.

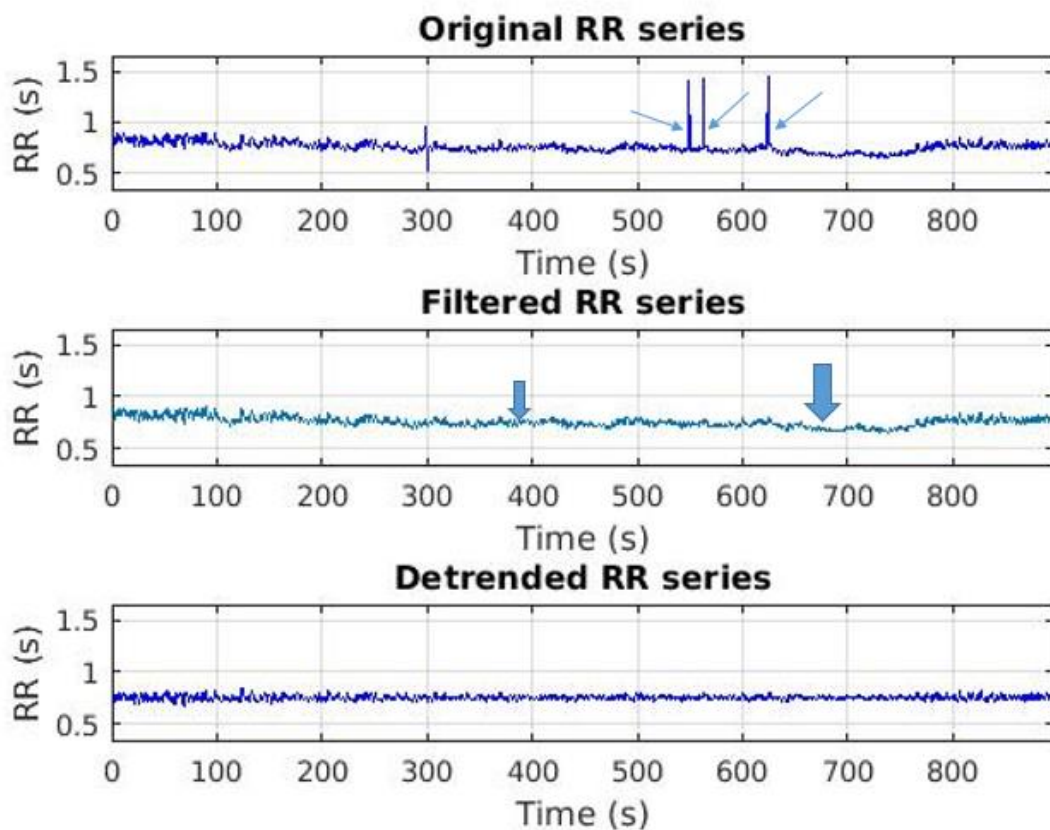


Abbildung 12: Analyse von HRV von Haliza Mat Husein, fMEG-Institut Tübingen 2018. (1) Originale Zeitreihe, (2) Gefilterte Zeitreihe, (3) Detrending Zeitreihe.

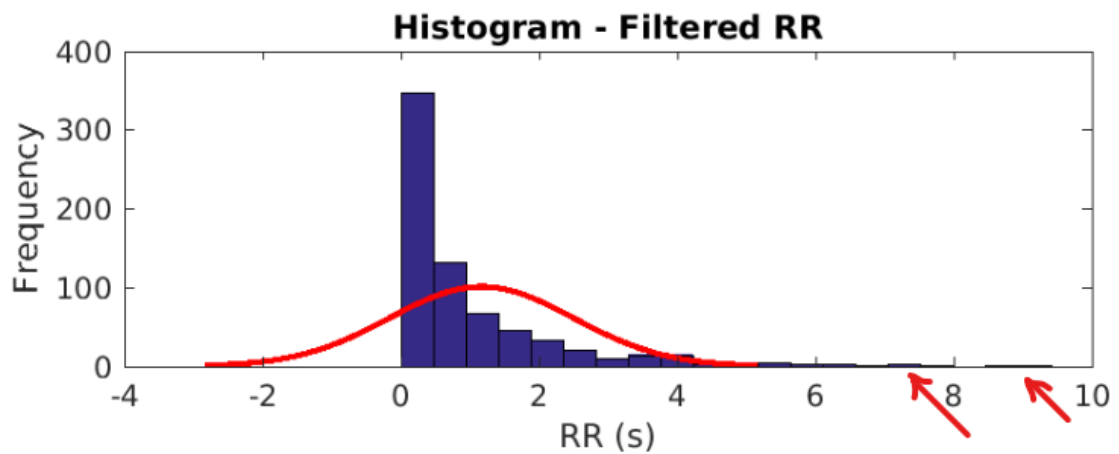


Abbildung 13: Ausreißer (rote Pfeile) im Histogramm.

Wenn diese „Ectopic Beat“ nicht richtig entfernt oder ersetzt wurden, treten sie als Ausreißer im Histogramm auf.

2.3.2 HRV-Analysen

Der wichtigste Teil der HRV-Analyse fängt jetzt an. Hierbei werden die normale Gaußsche verteilte Daten auf zwei Ebene analysiert. Es gibt die Zeitebene

(Time domain HRV) und die Frequenzebene (Frequency domain HRV).

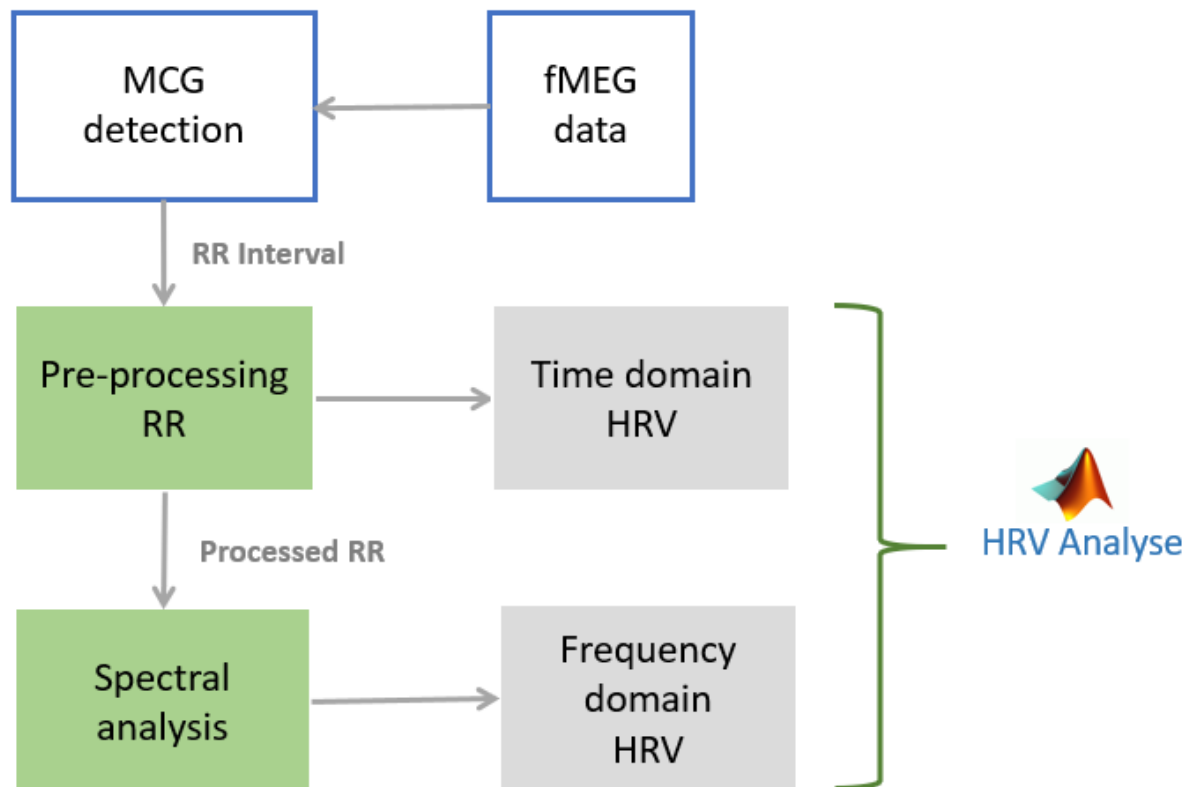


Abbildung 14: Processing Steps for HRV Analysis von Haliza Mat Husein, fMEG-Institut Tübingen 2018.

In der Zeitebene wird nach der Methode von Malik et al. 1996 analysiert (Malik et al. 1996). Für die mütterliche HRV gibt es eine Short-Term und eine Long-Term-Analysemethode. Für die Short-Term-Methode, die hier im Rahmen unserer Arbeit zur Anwendung kommt, werden jeweils in fünf Minuten Abstände alle maternale Herzschläge untersucht. Hier werden die mütterlichen Herzschläge in 15 minutigen Blocks analysiert. Aber mithilfe der Short-Term-Methode werden diese 15 Minuten in 5 Minutenanalyse noch weiterdividiert (Malik et al. 1996). Da die fetalen Herzschläge schneller und umfangreicher sind, werden sie in Stichproben oder Blocks von 256 Herzschlägen zur Analyse verwendet (Schneider et al. 2009). Letztendlich wird nach Analyse aus dieser Zeitebene folgende Parameter berechnet: der RR-Abstand (RR), der Mittelwert von Herzfrequenz (Mean HR) in beats per Minute (bpm), die Standardabweichung aller RR-Intervallen in Millisekunden (ms) (SDNN), der

Quadratwurzel der Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD) (ms).

Im Frequenzbereich haben wir die Fast-Fourier-Transformation verwendet, um die Spektralanalyse durchzuführen. In der „Processed RR“ wurde sowohl die Short-Term Methode als auch ein „RR-Resampling“ gemacht. Dieses RR-Resampling verschafft nicht-uniforme RR-Intervalle in eine Uniformität des Signals umzuwandeln (Malik et al. 1996). Diese Resampling hat 4 Datenpunkte in einer Sekunde (4 Hz).

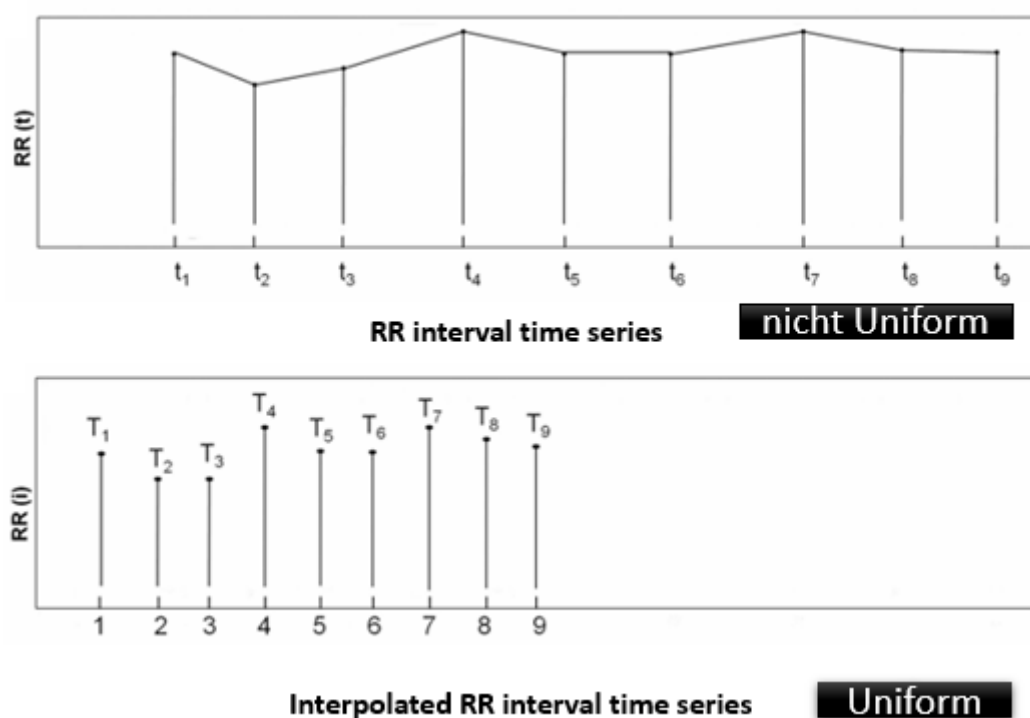


Abbildung 15: Resampling nach Haliza Mat Husin, fMEG-Institut Tübingen 2017 (Malik et al.1996).

Nach der Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde das mütterliche und das fetale „Power spectrum“ von niedrigen (Low, LF) und hohen (High, HF) Frequenzen ausgewertet. Die Hohe Frequenzen (HF, ms^2) die den Parasympathikus primär definieren, haben einen Wert zwischen 0.40 und 1.70 Hz bei Feten und Frequenzen zwischen 0.15 und 0.40 Hz bei Erwachsenen. Niedrige Frequenzen (LF, ms^2) bezeichnen den Sympathikus und der Parasympathikus. Dabei liegen Fetale Frequenzen zwischen 0.08 und 0.20 Hz

und mütterliche Frequenzen zwischen 0.04 und 0.15 Hz. LFn und HFn sind die normalisierten niedrigen und hohen Frequenzen. LFn ist der Anteil in Prozentsatz an LF in $\frac{LF}{LF+HF}$ und HFn in $\frac{HF}{HF+LF}$. Sodass HFn + LFn zusammengerechnet 1 bzw. 100% ergeben. LFHF entspricht die Ratio $\frac{LF}{HF}$ und ist somit die Sympathovagale Balance (Malik et al. 1996).

2.3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics für Windows Version 25.0 (IBM SPSS Statistics, Amonk, New York, USA) durchgeführt. Mit einer Signifikanz von $p < 0.05$ wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant bezeichnet.

Unsere Abhängige Variablen sind HRV-Parameter: RR, HR, RMSSD, SDNN, LF, HF, LFn, HFn, LFHF.

Unsere unabhängige Variable ist die Stimulation: spontan (keine Stimulation) oder auditiv.

Als Kovariaten – Faktoren, die sich experimentell nicht beeinflussen lassen – sind der BMI, die Schwangerschaftswoche, die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (MWG), das fetale Geschlecht (fetal sex), der Insulinsensitivitätsindex (ISI) und das mütterliche Alter.

Mit dem Kolmogorov-Smirnow Test konnten wir die Verteilung prüfen.

Zur Analyse der Daten wurden erstmal zwischen Stille und auditiver Stimulation mit multivariate Messwiederholungs-Varianzanalysen einen möglichen Unterschied der fetalen Herzreaktion (Herzparameter: LF, HF, RR, LF_HF, RMSSD, SDNN) getestet. Da LFn und HFn redundant zu LFHF sind, wurden sie aus der weiteren Analyse entfernt. Anschließend wurde durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung einzelne abhängige Variablen analysiert. Im Anschluss sind die Kovariaten einzeln hinzugefügt worden.

3. Resultate

3.1 Deskription der Daten

Nicht alle verarbeiteten Datensätze erfüllten die Qualitätsparameter. Zur Erfüllung der Qualitätsparameter sollten Abstände zwischen sukzessiven Herzschlägen (R-R) eine Normalverteilung darstellen und so für die weitere Analyse optimal sein (siehe Abbildung 11). Wichtig für die folgende Analyse war zudem, dass die Qualitätsparameter bei beiden Datensätzen einer Messung (Spontanaktivität und auditorische Stimulation) erfüllt waren. Nach Eliminierung nicht verwendbarer Datensätze (zudem bei 16 Probandinnen abgebrochene Messung), verblieben 104 aus 204 Datensätze. In der folgenden Abbildung 16 ist ein Überblick dargestellt.

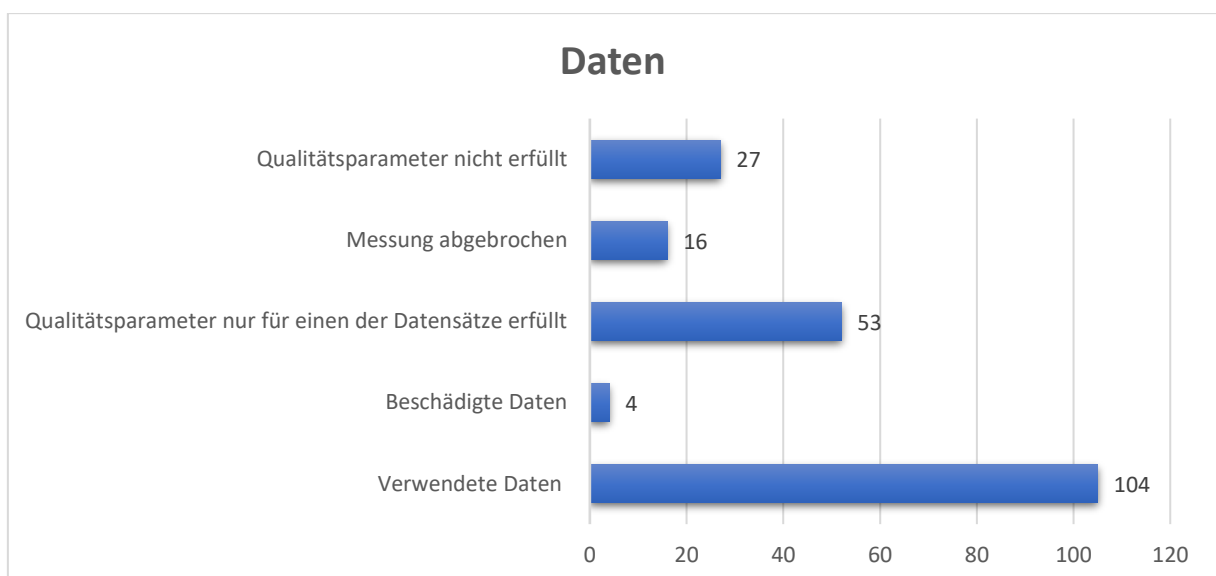


Abbildung 16: graphische Datenverteilung.

In der Tabelle 3 werden die Charakteristika unserer Probandinnen wie Gewicht vor der Schwangerschaft und bei der Messung, die Gewichtszunahme, der Insulinsensitivitätsindex, das Schwangerschaftsalter bei der Messung sowie zum Entbindungszeitpunkt, das kindliche Geschlecht (Bei 6 Gebärenden konnte keine näheren Informationen über das Geschlecht des Kindes postpartum herausgefunden werden), den BMI der Schwangeren dargestellt. Es werden auch Probandinnen mit Gestations-Diabetes-mellitus hervorgehoben.

klinische Charakteristika der 204 Probandinnen.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter der Probandin (Jahre)	23	42	31,94	4,46
BMI vor SS (Kilogramm/m ²)	17	42	23,56	3,70
BMI während SS (Kilogramm/m ²)	19,84	43	31,27	4,86
Gewicht vor SS (Kilogramm)	44	115,3	65,17	10,41
Gewicht bei Messung (Kilogramm)	52,6	116,9	74,50	10,80
Insulinsensitivitätsindex ($\mu\text{mol. kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol/l}$) (189 bestimmt; 15 nicht bestimmt)	3,70	91,68	19,24	15,79
Gewichtszunahme (Kilogramm)	2	19,50	9,30	3,48
Schwangerschaftswochen (SSW) bei der Entbindung	33 + 6	ET + 14		

Gestationsalter (SSW bei der Messung)	27	37	29,70	2,14
Gravidität	1	12	2	1
Para	0	9	0,5	0,71

	Anzahl	Anzahl
Fetales Geschlecht (6 nicht bestimmt)	40 Junge	59 Mädchen
Gestationsdiabetes (GDM)	0	21
Rauchverhalten	0	4

Tabelle 3: klinische Charakteristika der 204 Probandinnen.

Die klinischen Charakteristika der 104 in die Analyse eingeschlossenen Probandinnen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Charakteristika der 104 Probandinnen.	Minimum (Min)	Maximum (Max)	Mittelwert (Mean)	Standardabweichung (SD)
Alter der Probandin (Jahre)	23	43	31,98	4,45
BMI vor SS (Kilogramm/m ²)	17	36	23,47	3,63
BMI während SS (Kilogramm/m ²)	19,56	44	26,94	4,00
Gewicht vor SS (Kilogramm)	48	105	65,00	10,23
Gewicht bei Messung (Kilogramm)	52,6	109	74,37	10,73
Insulinsensitivitätsindex ($\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{pmol/l}$)	3,70	50,35	16,29	7,90

(94 bestimmt; 11 nicht bestimmt)				
Gewichtszunahme (Kilogramm)	2	20	9,38	3,47
Schwangerschaftswochen (SSW) bei der Entbindung	34 + 6	ET + 14		
Gestationsalter (SSW bei der Messung)	28	37	30,04	2,40
Gravidität	1	12	1,94	1,40
Para	0	1	0,58	1,08
Maternal-Weight-Gain (MWG) (Mat Husin et al. 2020a)	-0,07	1,14	0,44	0,19
Fetales Geschlecht (06 nicht bestimmt)		39 Junge 59 Mädchen		
Gestationsdiabetes (GDM)	0	17		
Rauchverhalten	0	4		

Tabelle 4: Charakteristika der 104 Probandinnen.

Die Durchschnitt-Gewichtszunahme zwischen Anfang der Schwangerschaft und dem Messzeitpunkt beträgt 9,38 (SD: 3,47). Die minimale Gewichtszunahme lag bei 2 und die maximale bei 20 (siehe Tabelle 4).

Die stärkste Ausprägung der Gewichtszunahme (MWG, tatsächliche Gewichtszunahme für die Analyse) im Verlauf der Schwangerschaft ist um die 0,5 Kilogramm/Woche (Kg/W) bei 25 Probandinnen. Eine niedrige

Gewichtszunahme lässt sich bei 0,0 und 1,14 Kg/W darstellen (Abbildung 18). Es zeigte sich hierbei ein Minimum von 0 und ein Maximales MWG von 1,14. Der Mittelwert ist 0,44 und die SD 0,19 (siehe Tabelle 4 und Abbildung 18). Das minimale Schwangerschaftsalter lag bei 28 und das maximale bei 37 SSW. Die mittlere SSW betrug 30,04 und die SD 2,40 (Siehe Tabelle 4).

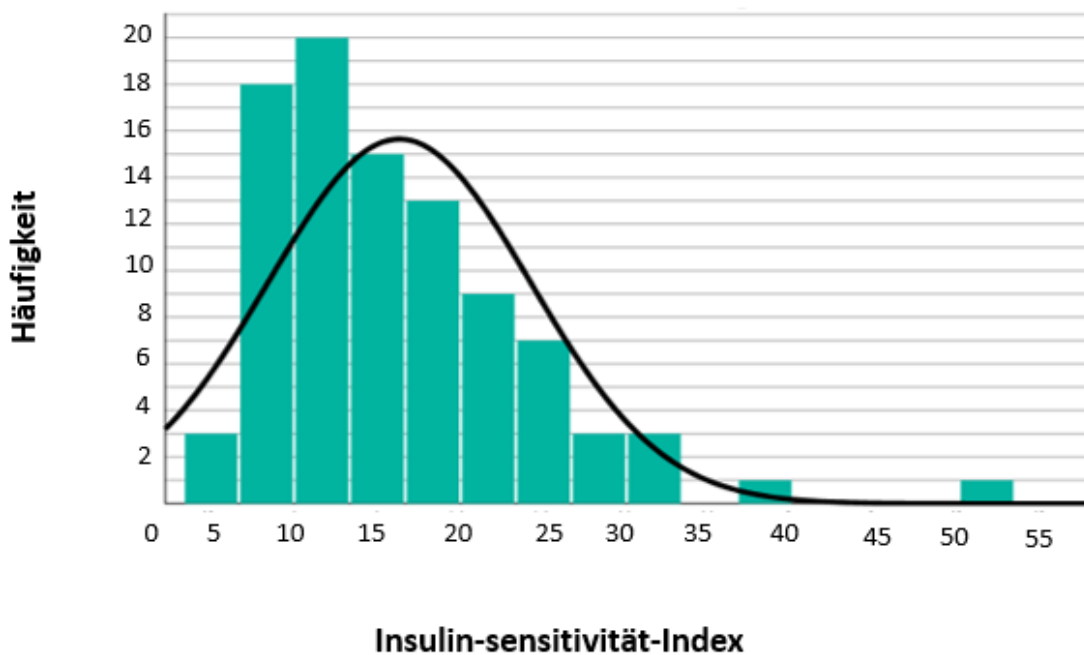


Abbildung 17: Verteilung der ISI der Probandinnen.

Es lässt sich eine absolute Anzahl von 18 Probandinnen mit einer ISI von 10 beobachten. Ein ISI-Wert von ca. 30 kommt bei drei Probandinnen vor. Eine sehr niedrige Zahl an Probandinnen weist einen ISI-Wert von 40 und zwischen 50 und 55 auf (siehe Abbildung 17). Der minimale Insulinindex beträgt 3,70 und der maximale 50,35 $\mu\text{mol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}.\text{pmol/l}$. Der mediane Wert liegt bei 16,29

und die Standardabweichung 7,90 (Siehe Tabelle 4 und Abbildung 17).

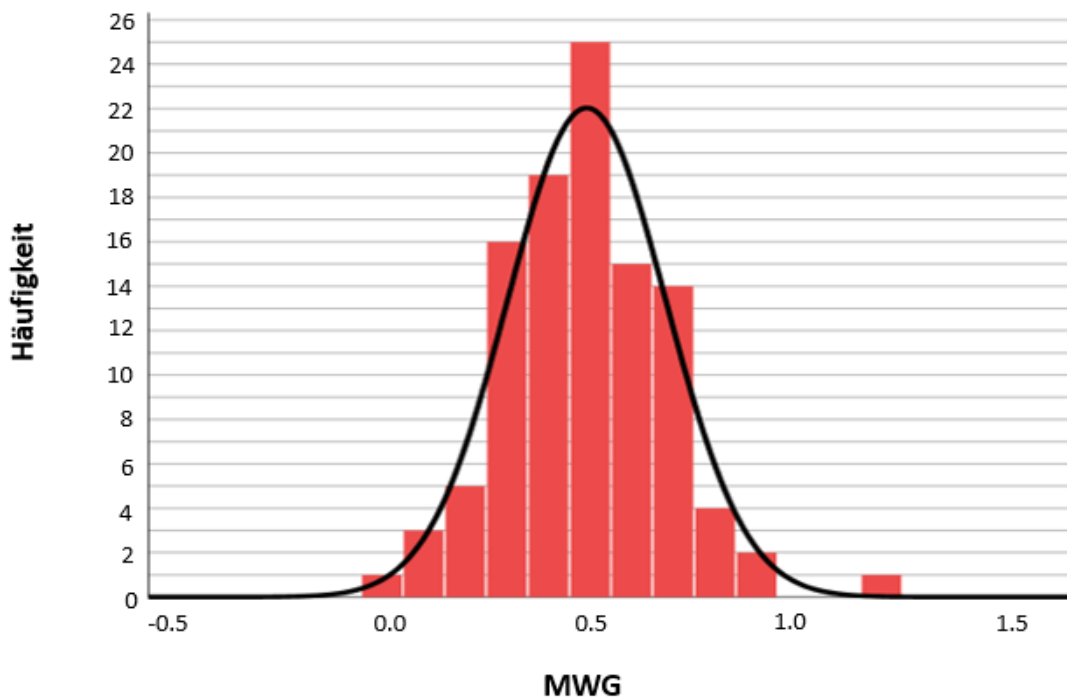


Abbildung 18: Verteilung des MaternalWeightGain (MWG)

Vor der Schwangerschaft lag der minimale BMI der Probandinnen bei 17 und der maximale BMI-Wert bei 36. Der mittlere BMI vor der Schwangerschaft betrug 23,47 und die SD 3,63. Bei der Messung zeigte sich einen Anstieg des minimalen BMI um 2,56 (19,56) und der maximale um 8 (44). Der mediane BMI stieg auf 26,94 und die SD auf 4,00.

Die Jüngste Probandin war 23 und die älteste 43 Jahre alt. Im Durchschnitt lag das Alter der Probandinnen bei 31,98 und die SD bei 4,45.

Hier sind mehr Mädchen (59) als Jungen (39) enumeriert. Das fetale Geschlecht konnte im Verlauf bei sechs Probandinnen nicht bestimmt werden.

HRV Parameter	Min	Max	Median	Standardabweichung
RR-Spont	373,96	503,6	431,36	25,23
RR-Audio	371,64	486,60	429,86	24,44
SDNN-Spont	3,90	38,67	10,65	5,04
SDNN-Audio	2,46	38,26	10,75	5,74

HR-Spont	122,38	161,32	139,99	8,13
HR-Audio	123,55	163,78	140,36	8,13
RMSSD-Spont	1,44	36,17	6,62	5,16
RMSSD-Audio	1,42	50,29	6,44	6,32
LF-Spont	4,66	997,21	53,73	111,00
LF-Audio	1,79	378,48	39,74	51,18
HF-Spont	.34	326,39	17,85	42,88
HF-Audio	.36	559,34	15,41	58,17
LFn-Spont	.27	.95	.79	.13
LFn-Audio	.32	.98	.79	.15
HFn-Spont	.048	.72	.21	.13
HFn-Audio	.021	.68	.20	.15
LFHF-Spont	.38	20,02	5,80	4,10
LFHF-Audio	.46	46,71	7,55	7,45

Tabelle 5: fetale Herzparameterwerte (Spont-Audio)

Es wurde der Kolmogorov-Smirnow Test zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten durchgeführt, zudem wurden die Verteilungs-Histogramme der Daten betrachtet. RR und HR waren nicht signifikant und somit normalverteilt. Die restlichen Herzparametern sind signifikant, daher nicht normalverteilt. Daher erfolgte eine logarithmische (Log) Transformation für RMSSD, SDNN, HF, LF, HFn, LFn und LFHF. Ziel dieser Transformation war es, eine Normalverteilung dieser Herzparametern zu erhalten. Durch Überprüfen der Histogramme nach der Log Transformation, konnten wir feststellen, dass alle Parameter, bis auf LFn und HFn unser Kriterium für eine Normalverteilung erfüllen.

Dementsprechend wurden die Herzparameter LFn und HFn aus den weiteren Analysen entfernt. Zudem zeigen diese Parameter eine gewisse Redundanz zusammen mit LF, HF und LF/HF.

3.2 Multivariate Varianzanalyse

Im Folgenden werden die fetalen kardialen Reaktionen „ohne“ und „mit“ Stimulus analysiert. Eine Multivarianzanalyse mit Messwiederholung („Stimulation“) wird durchgeführt, um einen möglichen Unterschied der fetalen Herzratenvariabilität (die multivariaten Variable sind RMSSD, SDNN, HR, RR, LF, HF, LF_HF) zwischen auditorischer Messung und Stille zu finden. Die Stimulation hatte eine Signifikanz $F(7,103) = 4.657$, $p = .000$. Dies bedeutet ein genereller (multivariater) Unterschied zwischen Messung während auditiver Stimulation und spontaner Messung der fetalen Herzratenvariabilität konnte nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der einzelnen HRV Parameter ergab sich zwei signifikante Unterschiede $F(1,103) = 5.326$, $p = .023$ bei LF und bei HF $F(1,103) = 6.363$, $p = .013$ (siehe Tabelle 6). Damit lässt sich ein globaler Unterschied der fetalen Herzratenvariabilität zwischen beiden Stimulationsbedingungen und bei detaillierter Betrachtung ein Unterschied bei den Herzparameter-variablen LF und HF beobachten.

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation	4.657	.000
Stimulation RMSSD	1.525	.220
Stimulation SDNN	.234	.630
Stimulation HR	.353	.554
Stimulation RR	.640	.426
Stimulation LF	5.326	.023
Stimulation HF	6.363	.013
Stimulation LFHF	1.251	.266

Tabelle 6: Multivariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung.

Aber weiterhin zeigen weitere Analyse, wo wir die Kovariaten einbezogen haben, kein globaler Unterschied. Jetzt wird analysiert, welcher Einfluss diesen verschiedenen Parametern haben.

3.3 Interaktionseffekte, Univariate Varianzanalyse

Danach wurden eine multivariate Varianzanalyse, sowie univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Einbeziehung von metabolischen Faktoren bzw. Kovariaten (BMI, Insulinsensitivitätsindex, MWG) sowie mütterlichem Alter, Gestationsalter zum Messzeitpunkt und fetalem Geschlecht durchgeführt. Mithilfe dieser Tests besteht die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Faktoren einen Einfluss auf den Unterschied in den Messergebnissen zwischen der Bedingung mit und ohne Stimulation haben.

Unter Einbeziehung von MWG ergab sich kein signifikanter Unterschied der fetalen Herzratenvariabilität zwischen beiden Messbedingungen ($F(7,102) = .746, p=.633$), was keine Veränderung der fetalen Herzaktivität zwischen den beiden Stimulationsbedingungen unter Einfluss des MWGs darstellt. Zusätzlich wurde auch keine signifikante Interaktion zwischen Stimulation*MWG $F(7,102) = 1.175, p=.324$ beobachtet (Siehe Tabelle 7).

Nebenbei wurde der alleinige Effekt der Stimulation unter Einbezug des MWGs durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung bei RMSSD, SDNN, LF $F(1,102) = 3.037, p=.084$ (marginal signifikant) und HF getestet (siehe Tabelle 10). Eine graphische Illustration der fetalen SDNN-Antwort mit univariate Varianzanalyse wurde hierbei dargestellt (siehe Abbildung 20). In der univariaten Analyse zeigte sich, dass keine relevante signifikante Wechselwirkung bzw. Interaktion zwischen Stimulationsbedingungen und Herzparametern bei MWG zu beobachten waren (Siehe Tabelle 11).

	Kovariaten	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation	Fetales Geschlecht	4.142	.001
Stimulation*Fetales Geschlecht	Fetales Geschlecht	.511	.824
Stimulation	BMI	1.105	.367

Stimulation*BMI	BMI	1.342	.240
Stimulation	MWG	.746	.633
Stimulation*MWG	MWG	1.175	.324
Stimulation	ISI	1.936	.074
Stimulation*ISI	ISI	.486	.843
Stimulation	Maternales Alter	.901	.509
Stimulation*Maternales Alter	Maternales Alter	1.056	.398
Stimulation	Gestationsalter	.341	.933
Stimulation*Gestationsalter	Gestationsalter	.349	.929

Tabelle 7: Tabelle Multivariate Varianzanalyse mit Kovariaten

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	.158	.692
Stimulation SDNN	1.273	.262
Stimulation HR	.479	.491
Stimulation RR	.185	.668
Stimulation LF	.767	.383
Stimulation HF	.100	.752
Stimulation LF_HF	.309	.580

Tabelle 8: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate BMI.

Interaktion Stimulation*BMI		
Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	.068	.795
SDNN	1.198	.276
LF	.267	.607
HF	.000	.993

HR	.388	.535
RR	.107	.745
LF_HF	.400	.529

Tabelle 9: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate BMI. Interaktionseffekte.

Weiterhin wurde der Effekt der Stimulation unter Einbezug des maternalen BMIs getestet und es ließ sich kein signifikanter Einfluss der auditiven Stimulation nachweisen $F(7,95) = 1.105$, $p = .367$. Zudem wurde auch keine signifikante Interaktion Stimulation*maternales BMI $F(7,95) = 1.342$, $p = .240$ herausgefunden. Anschließend wurde hierbei durch univariate Varianzanalysen mit Messwiederholung die Analyse der einzelnen HRV-Parameter durchgeführt und keinerlei signifikante Unterschiede gefunden (siehe Tabelle 8). Die Wechselwirkung Stimulation*BMI stellt ebenso gar kein signifikantes Merkmal (siehe Tabelle 9) dar. Daher lässt sich generell keine Veränderung der fetalen Herzaktivität zwischen beiden Bedingungen unter Einbezug vom BMI darstellen.

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	1.674	.199
Stimulation SDNN	1.995	.161
Stimulation HR	.418	.519
Stimulation RR	.840	.362
Stimulation LF	3.037	.084
Stimulation HF	1.455	.230
Stimulation LFHF	.038	.845

Tabelle 10: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate MWG.

Interaktion Stimulation*MWG

Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	.786	.377
SDNN	1.764	.187
LF	.856	.357
HF	.067	.797
HR	.206	.651
RR	.436	.511
LF_HF	.460	.499

Tabelle 11: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate MWG. Interaktionseffekte.

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	.142	.707
Stimulation SDNN	.173	.678
Stimulation HR	.006	.938
Stimulation RR	.039	.844
Stimulation LF	3.210	.077
Stimulation HF	1.017	.316
Stimulation LFHF	.299	.586

Tabelle 12: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate ISI.

Interaktion Stimulation*ISI		
Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	.052	.820
SDNN	.006	.939
LF	.381	.538
HF	.014	.907
HR	.000	.987

RR	.020	.888
LF_HF	.863	.355

Tabelle 13: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate ISI. Interaktionseffekte.

Der Effekt der Stimulation unter Einbezug des Insulinsensitivitätsindex zeigte einen marginalen signifikanten Unterschied der Stimulationsbedingungen $F(7,91) = 1.936$, $p=.074$, sowie keine Interaktion Stimulation*ISI $F(7,91) = .486$, $p=.843$ (Tabelle 7). Parallel wurde durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung der einzelnen HRV-Parameter keinerlei signifikanter Unterschied bis auf dem marginalen signifikanten Unterschied bei LF $F(1,91) = 3.210$, $p=.077$ gefunden (siehe Tabelle 12). Die Wechselwirkung Stimulation*ISI zeigte ebenso gar keine signifikanten Merkmale (siehe Tabelle 13). Daher lässt sich generell keine Veränderung der fetalen Herzaktivität zwischen beiden Bedingungen unter Berücksichtigung des ISI darstellen.

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	.231	.632
Stimulation SDNN	.690	.408
Stimulation HR	.038	.845
Stimulation RR	.182	.671
Stimulation LF	.175	.677
Stimulation HF	.382	.538
Stimulation LFHF	.210	.648

Tabelle 14: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbeziehung der Kovariate Maternales Alter.

Interaktion Stimulation*Maternales Alter		
Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	.128	.721
SDNN	.635	.428
LF	.008	.927

HF	.108	.744
HR	.071	.790
RR	.279	.598
LF_HF	.160	.690

Tabelle 15: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate Maternales Alter. Interaktionseffekte.

Daneben wurde der Effekt der Stimulation unter Einbezug des maternalen Alters getestet $F(7,95) = .901$, $p = .509$. Die Interaktion Stimulation*Maternales Alter war ebenso nicht signifikant $F(7,95) = 1.056$, $p = .398$ (siehe Tabelle 7). Anschließend wurde durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung der einzelnen HRV-Parameter mit keinerlei signifikanten Unterschieden gefunden (siehe Tabelle 14). Die Wechselwirkungen Stimulation*Maternales Alter zeigten ebenso gar keine signifikanten Merkmale (siehe Tabelle 15). Daher lässt sich generell keine Veränderung der fetalen Herzaktivität zwischen beiden Bedingungen unter Einbezug des maternalen Alters darstellen.

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	2.162	.145
Stimulation SDNN	.488	.487
Stimulation HR	.893	.347
Stimulation RR	1.234	.269
Stimulation LF	5.502	.021
Stimulation HF	6.901	.010
Stimulation LFHF	1.393	.241

Tabelle 16: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung bei fetalem Geschlecht.

Interaktion Stimulation*fetales Geschlecht		
Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	2.658	.106

SDNN	1.531	.219
LF	.622	.432
HF	2.417	.123
HR	.098	.755
RR	.148	.701
LF_HF	2.044	.156

Tabelle 17: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate fetales Geschlecht. Interaktionseffekte.

Ergänzend ist eine multivariate Analyse mit Messwiederholung unter Einbeziehung des fetalen Geschlechts durchgeführt worden und der Einfluss der Stimulation war signifikant $F(7,96) = 4.142, p = .001$. Aber die Interaktion Stimulation*fetales Geschlecht $F(7,96) = .511, p = .824$ war es nicht (Siehe Tabelle 7). Die univariate Varianzanalyse der einzelnen HRV-Parameter zeigte nur für LF $F(1,96) = 5.502, p = .021$ und für HF $F(1,96) = 6.901, p = .010$ einen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen (Siehe Tabelle 16). Aber besonders zeigten sich durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung die Interaktionen Stimulation*fetales Geschlecht bei RMSSD, bei HF und die restliche Herzparameter keine Signifikanz (siehe Tabelle 17). Dies lässt sich in zwei Punkten darstellen: Hierunter haben die Jungen immer einen höheren LF Wert während auditorischer und spontaner Stimulation als Mädchen. (siehe Abbildung 19).

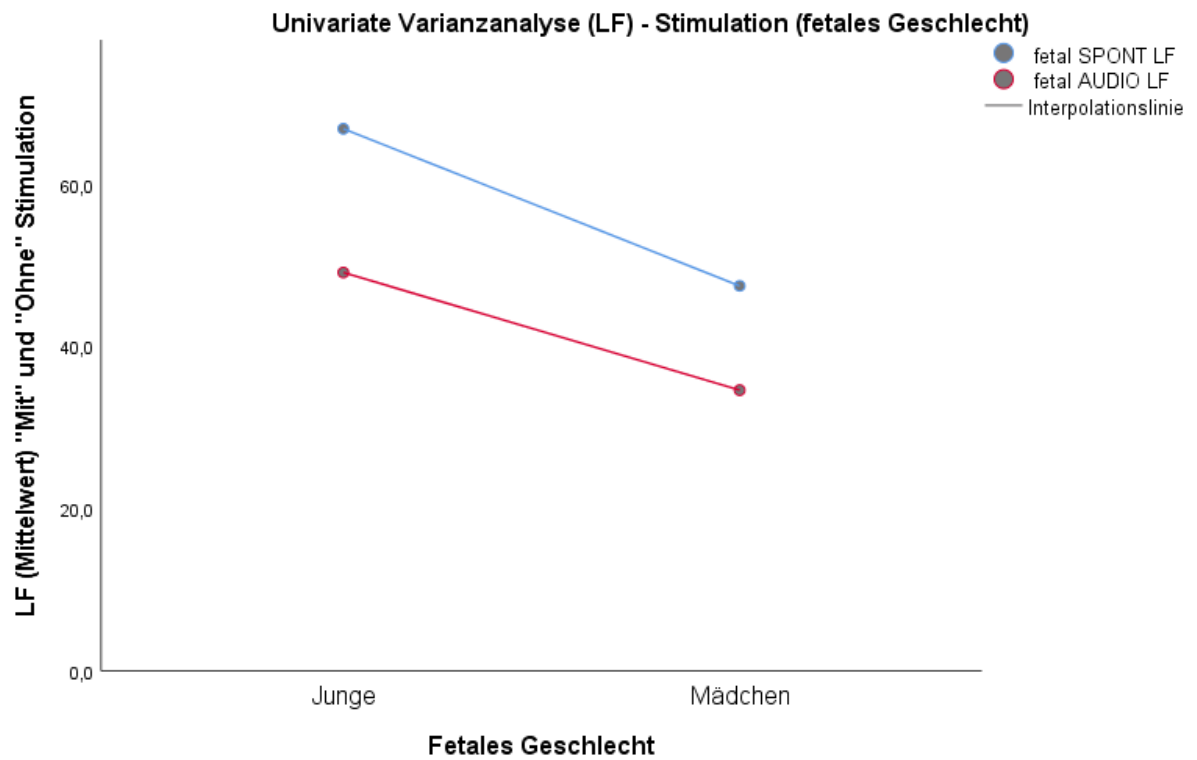


Abbildung 19: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort LF (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des fetalen Geschlechts

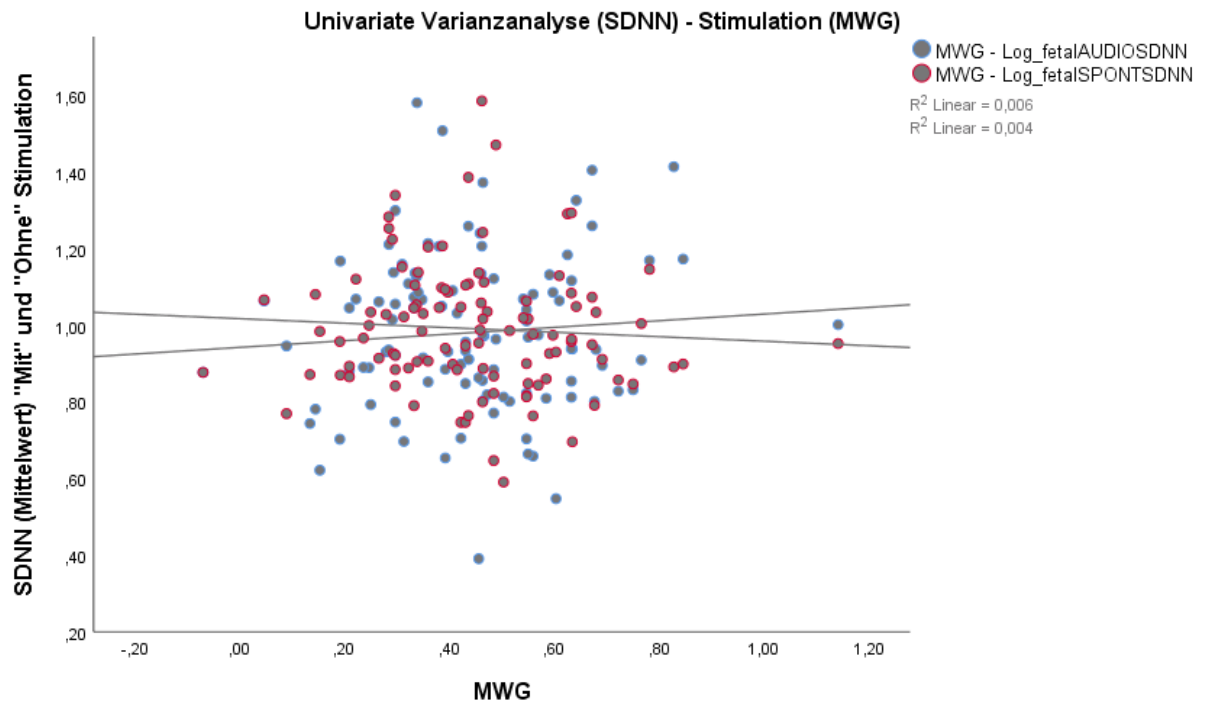


Abbildung 20: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort SDNN (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des MWGs.

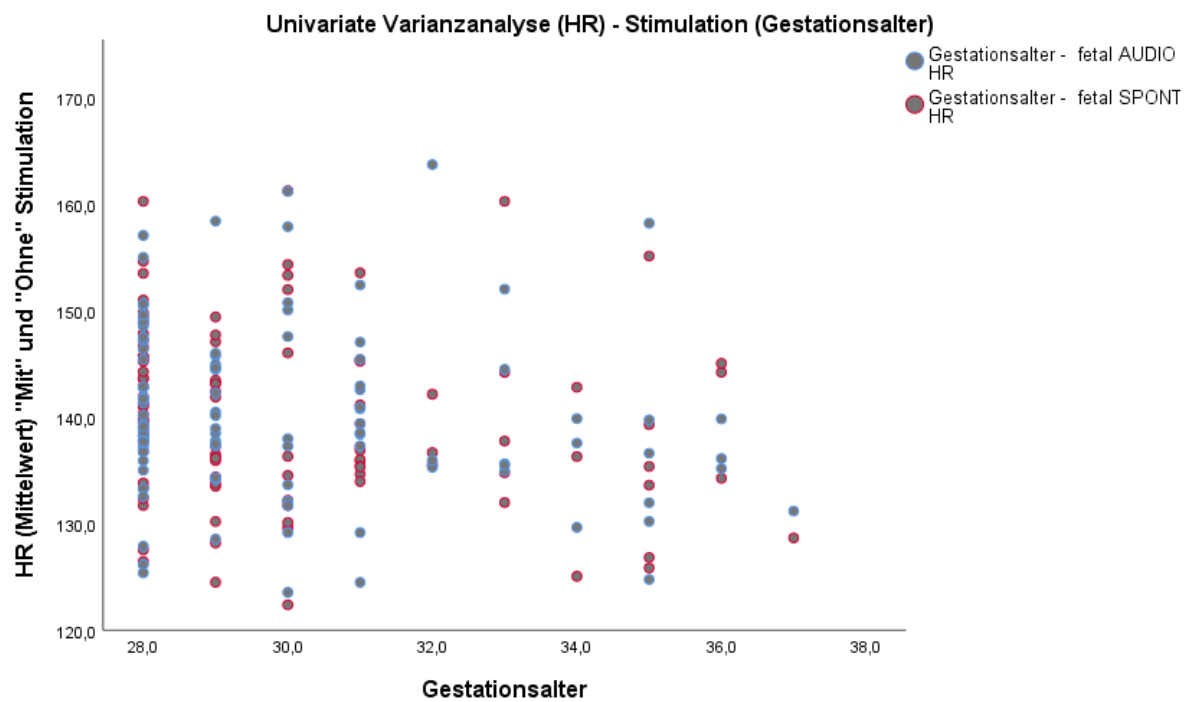


Abbildung 21: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort HR (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des Gestationsalters.

Ferner wurde der Einfluss des Gestationsalters auf die beiden Stimulationsbedingungen analysiert. Dies war nicht signifikant $F(7,102) = .341$, $p = .933$, sowie die Interaktion Stimulation*Gestationsalter $F(7,102) = .349$, $p = .929$ (Siehe Tabelle 7). Die univariate Varianzanalyse der einzelnen HRV-Parameter zeigten ebenso für LF, HF und die restliche Herzparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen (Siehe Tabelle 18). Hierbei wurde die fetale HR-Antwort unter Einbezug des Gestationsalter nach Univariate Varianzanalyse graphisch dargestellt (Abbildung 21). Weiterhin ergab durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung die Interaktionen Stimulation*Gestationsalter bei RMSSD, HF und die restliche Herzparameter keine Signifikanz (siehe Tabelle 19).

	F-Werte	Signifikanz (p)
Stimulation RMSSD	1.593	.210
Stimulation SDNN	1.145	.287
Stimulation HR	.059	.809
Stimulation RR	.029	.864
Stimulation LF	1.323	.253
Stimulation HF	1.361	.246
Stimulation LFHF	.176	.675

Tabelle 18: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung bei Gestationsalter.

Interaktion Stimulation*Gestationsalter		
Parameter	F-Werte	Signifikanz (p)
RMSSD	1.363	.246
SDNN	1.071	.303
LF	.940	.335

HF	.939	.335
HR	.084	.772
RR	.056	.814
LF_HF	.110	.740

Tabelle 19: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate Gestationsalter. Interaktionseffekte.

4. Diskussion

Das Ziel der durchgeführten Studie bestand darin herauszufinden, ob Veränderungen der Stimulationsbedingungen Auswirkungen auf die fetale Herzratenvariabilität haben (1. Hypothese) und ob sich unter Einbeziehung von metabolischen Faktoren ein Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung ergibt (2. Hypothese).

Zur Überprüfung der ersten Hypothese ließ sich durch multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung generell ein Unterschied zwischen auditorischer Stimulation und spontaner Messung darstellen. Dazu zeigte sich zwei signifikante Unterschiede der einzelnen fetalen Herzparameter durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung bei LF $F(1,103) = 5.326$, $p = .023$ und bei HF $F(1,103) = 6.363$, $p = .013$. Die weiteren fetale Herzparameter wie RMSSD, SDNN, HR, RR, und LFHF zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die fetale HRV. Die Tatsache, dass hier ein Unterschied zwischen auditorischer und spontaner Stimulation besteht oder ein Einfluss der Stimulationsbedingungen auf die fetale Herzratenvariabilität ausgeübt wird (genauer über die einzelne Herzparameter LF und HF), bestätigt nicht die Fähigkeit der Feten zwischen zwei Töne unterscheiden zu können, sondern eher der bestehende Unterschied zwischen den fetalen Herzparametern.

Im Jahr 2013 wurde von Kiefer-Schmidt et al. der Einfluss der auditiven Stimulation auf den Verhaltenszustand der Feten nachgewiesen (ruhig schlafende Feten zeigen längere Latenzzeiten als aktiv schlafende und aktiv wache Feten). Die AER-Latenzen waren im aktiven Schlaf ($p = 0.013$) und im

aktiven Wachzustand ($p=0.004$) im Vergleich zum ruhigen Schlaf signifikant kürzer (Kiefer-Schmidt et al. 2013). Daher kann man sich fragen, ob der Verhaltenszustand der Feten unsere obigen Ergebnisse beeinflusste. Dies war in unserer Arbeit keine Fragestellung und könnte aber ein Forschungsthema sein.

LF_HF als Ausdruck der vegetativen Balance von Parasympathikus und Sympathikus zeigt einen höheren Wertproportional zur Sympathikusaktivität. Der Sympathikus als „fight-or-flight“- Response bzw. „Kampf oder Flucht“- Reaktion definiert und das parasympathische Nervensystem mit einer gegenteiligen Funktion, indem es Ruhe- und Regenerationsphasen bzw. „rest and digest“ anstrebt, sind zwei antagonistische Bestandteile des autonomen Nervensystems, welche unsere Aktivitäten automatisch regulieren und aufrechterhalten. Vagale bzw. parasympathische Antworten sind auf einen Stimulus schneller (mit einer kleinen Verzögerung) im Vergleich zu sympathischen Reaktionen (langsamer mit 1-2s Zeitprolongation) (Berntson et al. 1997). In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass der Unterschied der fetalen Herzratenvariabilität zwischen den beiden Stimulationsbedingungen genau bei HF und LF zu sehen war. Wobei HF (maternal) ein Leistungsdichtespektrum von $>0,15$ bis $0,40$ Hz umfasst und dem Parasympathikus zugeordnet wird. LF (maternal) dagegen umfasst ein Leistungsdichtespektrum von $>0,04$ bis $0,15$ Hz und wird nicht nur parasympathischer, sondern auch sympathischer Aktivität zugeordnet. Jedoch sind die fetale HF, sowie LF-Werte größer (Tabelle 1). Ergänzend haben wir auch nachgewiesen, dass die Kovariaten einen Einfluss darauf (LF und HF) haben. Daraufhin ist der globale Unterschied zwischen den beiden Stimulationsbedingungen ohne Kovariaten nicht zu stark interpretierbar. Zur Beantwortung der Frage, ob der Metabolismus, fetale und maternale Faktoren einen Einfluss auf die fetale Herzratenvariabilität haben, wurden Kovariaten wie BMI, Schwangerschaftsalter (Gestationsalter), MWG, fetales Geschlecht, maternales Alter und Insulin-Sensitivitätsindex miteinbezogen. Zusätzlich wurden mögliche Interaktionen zwischen Stimulationsbedingungen, fetale HRV und den Kovariaten überprüft.

Die multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Einbeziehen von MWG ergab keinen signifikanten Unterschied der fetalen HRV zwischen beiden Bedingungen. Außerdem wurde keine signifikante Interaktion zwischen Stimulationsbedingungen und MWG dargestellt. Das Miteinbeziehen von MWG zeigte durch univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung keinen Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung bei den fetalen Herzparametern wie RMSSD, SDNN, HR, RR, LFHF und HF. Es zeigte sich aber eine marginale Signifikanz bei $F(1,102) = 3.037, p=.084$. Eine weitere Analyse der Interaktion zwischen Stimulationsbedingungen und MWG stellte bei den gleichen Herzparametern keine Signifikanz dar.

Dies könnte sich hypothetisch durch starke hormonelle Schwankungen und die Sensitivität des fetalen autonomen Nervensystems in Bezug auf die maternale Gewichtszunahme erklären. Diese Ergebnisse bestätigten den vorhergehenden Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. Beispielsweise kann man die Arbeit von Mat Husin (Hier wurde nur die HRV-Parameter allgemein während Stille untersucht) erwähnen: "Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen fetaler Herzfrequenz und maternaler Gewichtszunahme. Der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft korrelierte positiv mit der fetalen HF und negativ mit der LF sowie mit dem Verhältnis LF_HF. Die mütterliche ISI zeigte eine negative Korrelation mit der fetalen HR". Schlussendlich folgerten die Autoren, dass die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems von Veränderungen des BMIs vor der Schwangerschaft, Glucosstoffwechsel und Gewichtsveränderungen, bzw. dem intrauterinen Milieu beeinflusst wird (Mat Husin et al. 2020).

Eine andere Studie über die maternale Gewichtszunahme in der SW mit einer veränderten HRV 2-jähriger Kinder zeigte: Je höher die Gewichtszunahme, desto niedriger war die Herzrate der Kinder ($p = 0,03$). Eine höhere mütterliche Gewichtszunahme war außerdem mit einem niedrigeren LF/HF Quotienten und einem höheren RMSSD Wert assoziiert (beide $p = 0,01$) (Fritsche et al. 2019). Die Veränderung des maternalen Gewichts bzw. eine Gewichtszunahme der Mütter (mit Veränderung der Körperhaltung durch Vergrößerung der abdominalen Masse) zwischen Schwangerschaftsbeginn und Messzeitpunkt

ergeben generell einen Einfluss auf die Variabilität der fetalen Herzaktivitäten unter Stille sowie unter auditiver Stimulation. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die fetale Reifung mit fortschreitender Schwangerschaft als auch verschiedene mütterliche Körperhaltungen zu signifikanten Veränderungen der fetalen Parameter führen. Missachtung dieser Einflüsse kann zu Fehleinschätzungen des fetalen Zustandes führen (Weber et al. 1988). Eine Studie mit jamaikanischen Kindern stellte einen erhöhten Blutdruck bei Kindern von Müttern mit einer dünnen Hautfalte und einer geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft hatten, fest (Godfrey and Barker 2001). Des Weiteren ließ sich aus indischen Studien ein im adulten Alter erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen beim Nachwuchs, von Probandinnen die nur wenig Gewicht im Verlauf der Schwangerschaft zunahmten, feststellen (Godfrey and Barker 2001). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der intrauterinen Umgebung für die Entwicklung des ANS und die mögliche Programmierung einer späteren Adipositas (Mat Husin et al. 2020).

Die Multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte beim fetalen Geschlecht einen Unterschied zwischen beide Stimulationsbedingungen. Die Korrelation zwischen Stimulation und fetalem Geschlecht zeigte jedoch keine Signifikanz bei der Multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung. Die Univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung war bei LF und HF signifikant. In anderen Worten bezieht sich der Effekt der Stimulation auf die HRV prinzipiell bei LF und HF. Anschließend wurde darüber hinaus durch univariate Varianzanalyse keine signifikante Interaktion zwischen Stimulationsbedingungen und fetalem Geschlecht bei fetalen Herzparametern beobachtet. Die Tatsache, dass das fetale Geschlecht ein Unterschied der fetalen Herzratenvariabilität unter beiden Stimulationsbedingungen darstellt, gibt es uns keinen Hinweis auf einen möglichen Unterschied des Entwicklungsprozesses des fetalen autonomen Nervensystems zwischen Jungen und Mädchen. Ein Effekt des Unterschieds zwischen beiden Stimulationsbedingungen war generell schon vorhanden. Nach Einbezug des fetalen Geschlechts als Kovariate, hat sich die Signifikanz nicht geändert.

Dieser Unterschied war generell signifikant und bei genauer Analyse der einzelnen Herzparameter bei LF und HF als parasympathische und sympathische autonome Funktion festzustellen.

In einer Studie (Bei Erwachsenen, jeweils 12 weibliche und 12 männliche Studenten) wurde der Einfluss von Schall und Licht auf die Herzratenvariabilität untersucht und dies ergab, dass die parasympathische Nervenaktivität des Herzens während der auditorischen Stimulation mit der Eliminierung visueller Reize zunimmt und bei Frauen tendenziell größer als bei Männern ist (HORI et al. 2005). Dieses Ergebnis konnten wir nicht zwischen fetalem Geschlecht und Veränderung der HRV aus unserer Arbeit nachweisen.

Des Weiteren wurde das ISI und danach der BMI einbezogen. Es konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen (Univariate Varianzanalyse und Multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung), sowie keine signifikante Wechselwirkung zwischen Stimulation und ISI bzw. BMI festgestellt werden. Das Einbeziehen des maternalen Alters und des Gestationsalters erbrachte ebenfalls keine signifikante Diskrepanz zwischen beide Stimulationsbedingungen.

Allerdings wurde in einer Studie über „Fetale Herzratenvariabilität“ von van Leeuwen et al. eine Absenkung der fetalen Herzfrequenz von etwa 175 Schlägen/min auf 140 Schläge/min ab der neunten SW beobachtet und dies der Zunahme der parasympathischen Aktivität zugeschrieben, welche den beschleunigenden Einfluss des Sympathikotonus außer Kraft setzt (van Leeuwen et al. 1999). Somit ist die steigende Funktion des Parasympathikus bzw. die Entwicklung des fetalen ANS bestätigt. In unserer Arbeit lag die durchschnittliche Schwangerschaftswoche zu dem Zeitpunkt der Messung bei 30.04 SSW. Darunter kann man hypothetisch annehmen: von der möglichen SSW-Messbarkeitszeitpunkt mit dem fMEG bis zu circa der dreißigste Schwangerschaftswoche hat sich die HRV-Parameter so stark verändert, dass unter Einbezug des Gestationsalters (hinzu Schwangerschaftswochen über 30) zur Analyse kein Unterschied zwischen den beiden Stimulationsbedingungen ergeben hat.

Laut Fehlert et al. (2016), hatte sich bis dahin gezeigt, dass die HRV während der Schwangerschaft ansteigt und die mittlere fetale Herzfrequenz mit fortschreitender Schwangerschaft signifikant abnimmt. So kam man zur Annahme, dass diese Beobachtungen einen Gewinn an vagalem Einfluss, die Reifung des fetalen Nervensystems und damit die gesamte fetale Entwicklung widerspiegelt. Darüber hinaus wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der HRV für die Tageszeit und das fetale Geschlecht beobachtet (Fehlert et al. 2017).

Eine Limitation dieser Studie war zum einen in einer hohen Ausschlussquote der Probandinnen. So mussten wir 100 von 204 Probandinnen von der Analyse ausschließen. Eine Störung deren Datenanalyse war der Hauptgrund zum Ausschluss. Ein Abbruch der Messung bei nicht gutem Allgemeinzustand der Probandinnen während der Messung und eine nicht Erfüllung der Qualitätsparametern der Daten zählen zu den Ausschlusskriterien. Die Qualitätsparameter unterliegen viele Kriterien. Bei manchen Probandinnen konnte bei ihrer zu hohen muskulären Aktivitäten im Verhältnis zu den noch niedrigen fetalen Herzaktivitäten eine fetale Signalextraktion schwieriger oder unmöglich sein.

In der vorliegenden Studie ist hinzuweisen, dass ausschließlich die Blutglukose- und Blutinsulin der Mütter gemessen wurden, und keine Daten über fetale Hormonspiegel vorliegen. Eine Auskunft über die fetale Insulin- sowie Glukosespiegel wäre optimal. Dazu müssten über direkte Insulinmessungen im Fruchtwasser oder eine Blutentnahme aus der Nabelschnur exakte Werte erhoben werden. Aber dies ist aus ethischen Gründen nicht erlaubt (Kümmel 2017).

Eine aktuelle fehlende Nachuntersuchung des fetalen Geschlechtsunterschieds mit der Herzrate auch im Erwachsenenalter auf die Stimulation in unserer Arbeit könnte die Genese einer weiteren Forschungsarbeit sein. Eine Aussage über mögliche Langzeitauswirkungen dieser Unterschiede der fetalen Herzratenvariabilität auf den späteren Verlauf des Kindes ist rein spekulativ.

In anderen Studien wurde nachgewiesen, dass Probandinnen deren Feten eine intrauterine Wachstumsrestriktion darstellen somit eine verzögerte zerebrale Antwort auf einen Reiz zeigten (Morin et al. 2015). Ferner könnte eine weitere Arbeit die Herzratenvariabilität Wachstumsbeschränkter Feten unter Stimulation und Stille forschen. Es gibt starke Hinweise darauf, dass eine reduzierte fetale Herzratenvariabilität mit einer verschlechterten und beeinträchtigten neurologischen Entwicklung korreliert (Fehlert et al. 2017).

Auch interessant wäre zu analysieren, ob die Lebensweise (stressbedingt), die familiären Verhältnisse (verheiratet, alleinerziehend, emotionale Ereignisse), Kinderreichtum einer Familie und der Bildungszustand der Probandinnen einen Einfluss auf die fetale Herzratenvariabilität ausüben.

Initial hat uns der Unterschied zwischen auditiver und spontaner Messung interessiert, welcher wir in einer großen Population auswerten wollten. Die Ergebnisse der Studie haben uns erlaubt einen globalen Unterschied zwischen beiden Stimulationsbedingungen festzustellen, welcher nach Einbeziehung der SSW nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Es muss auch betont werden, obwohl dies in unserer Arbeit nicht explizit erforscht worden ist, dass der „Startle Reflex“ einen Einfluss auf die fetale Herzratenvariabilität hat. Der Startle Reflex ist ein Schreckreflex, welcher automatisch auftritt, wenn man erschrickt. Diese Schreckreaktion könnte beispielweise nach Setzen eines auditiven Tons und nicht bei Stille im Rahmen der Messung auftreten. Es hätte dann mit einem rasanten Anstieg der fetalen Herzfrequenz direkt nach der auditiven Stimulation korrelieren können, daher sollte sich ein absoluter großer Unterschied der fetalen Herzfrequenzen zwischen auditorischer Stimulation und Stille ergeben können.

Da wir in unserer Arbeit keinen Unterschied zwischen beiden Stimulationsbedingungen unter Einbezug der SSW zeigten, und in einer Studie folgendes nachgewiesen worden ist: „Der Entwicklungsverlauf der FHR-Schreckreaktion beim menschlichen Fötus entwickelt sich bis zur 31. Schwangerschaftswoche zu einer robusten Reaktion sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Föten (Buss et al. 2009)“, könnte dies darauf hindeuten,

dass durch auditorische Stimulation unsere Ergebnisse eher gegen einen Schreckreflex sprechen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von auditorischer Stimulation auf die fetale Herzrate und Herzratenvariabilität untersucht und ob sich unter Berücksichtigung metabolischer Faktoren ein Unterschied zwischen auditorischer Stimulation und Stille ergibt. Im Rahmen der vorliegenden Studie nahmen 204 gesunde Schwangere an einem oralen Glukosetoleranztest teil und es wurden zu fünf definierten Zeitpunkten (Probandin nüchtern, 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten nach Glukosegabe) Blut abgenommen und Blutuntersuchungen (Blutzucker- und Insulinwerte) durchgeführt. Während des Glukosetoleranztests fanden drei fetale Magnetenzephalographie Messungen statt. Es wurden jeweils eine Messung ohne Stimulation (15 Minuten) und mit auditorischer Stimulation (6 Minuten) durchgeführt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Stimulationsbedingung auf die Daten der ersten Messung während des OGTTs, welche bei nüchternen Probandinnen durchgeführt wurde.

Von den insgesamt 206 Untersuchungen mussten Daten von 100 Probandinnen aus unterschiedlichen Gründen (16 wegen Unwohlsein, 4 mit Datenkorruption und, 80 Datensätze, die an einem oder allen Messzeitpunkten die notwendigen Qualitätsparameter nicht erfüllten) aus der Analyse der Herzrate und Herzratenvariabilität ausgeschlossen werden. Als primärer Qualitätsparameter wurde die Verteilung der Abstände zwischen sukzessiven Herzschlägen (R-R) verwendet, die eine Normalverteilung unterliegen mussten. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass generell zwischen auditorischer Stimulation und Stille ein Unterschied in der fetalen Herzratenvariabilitätsparametern besteht. Dieser Unterschied war für die frequenzbasierten Herzratenvariabilitätsparameter "low frequency" (LF) und "high frequency" (HF) (als Ausdruck von parasympathischer und sympathischer Aktivierung) signifikant. Die übrigen in dieser Arbeit berechneten fetale Herzparameter wie RMSSD, SDNN, HR, RR und LFHF waren nicht signifikant

unterschiedlich. Nach Einbezug von Kovariaten, die Gestationsalter, maternales Alter und die anthropometrischen/metabolischen Parameter, mütterlicher BMI (Body Max Index), mütterliche Gewichtszunahme und Insulinsensitivitätsindex beinhalteten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Stimulationsbedingungen mehr. Daraus können wir schließen, dass diese Parameter die fetale Herzratenvariabilität beeinflussen. Bei ausschließlich Einbezug des fetalen Geschlechts, blieb der signifikante Unterschied zwischen auditorischer Stimulation und spontaner Messung bestehen.

Im Résumé liefert diese Studie Hinweise darauf, dass Feten schon im Mutterleib zwischen einem auditiven Reiz und Stille mit unterschiedlicher Veränderung ihrer Herzrate reagieren können. Jedoch können diese Veränderungen der Herzratenvariabilität Großteils durch die mit einbezogenen Kovariaten erklärt werden.

Hier ergibt sich Potential für zukünftige Studien. Es kann die Veränderung der fetalen Herzratenvariabilität bei wachstumsbeschränkten Feten unter Stimulation und Stille analysiert und auch die Unterschiede der fetalen Herzraten zwischen gesunden Müttern und Müttern mit Gestationsdiabetes untersucht werden.

6. Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnisse

Abbildung 1: schematische Darstellung des fMEG-Systems Tübingen.....	13
Abbildung 2: fMEG-Stellung bei der Messung (fMEG-Tübingen)	26
Abbildung 3: Protokoll-Messung OGTT-fMEG Tübingen.....	29
Abbildung 4: Schrittweise Entfernung der mütterlichen und fetalen MCG-Orthogonalprojektionsmethode (Vrba et al. 2004; Preissl et al. 2004).	34
Abbildung 5: Orthogonale Projektion (McCubbin et al. 2006).....	35
Abbildung 6: Haliza Mat Husein, Methoden Meeting, fMEG Zentrum 2018	36

Abbildung 7: fMEG-Datenverarbeitung und detaillierte mütterliche, fetale MCG-Artefakten-Entfernung. (a) Gesamtübersicht über das Verfahren; (b) Schritte zur Entfernung der MCG-Artefakte (mütterlich oder fetal) (Vrba et al. 2004)	37
Abbildung 8: Beispiel eines normalverteilten Histogramms der gemessenen RR-Intervalle.....	38
Abbildung 9: nicht-normalverteiltes Histogramm der gemessenen RR-Intervalle.	39
Abbildung 10: normalverteiltes Histogramm der gemessenen RR-Intervalle....	40
Abbildung 11: Histogramm der RR-Intervallen	41
Abbildung 12: Analyse von HRV von Haliza Mat Husein, fMEG-Institut Tübingen 2018. (1) Originale Zeitreihe, (2) Gefilterte Zeitreihe, (3) Detrending Zeitreihe.	42
Abbildung 13: Ausreißer (rote Pfeile) im Histogramm.	43
Abbildung 14: Processing Steps for HRV Analysis von Haliza Mat Husein, fMEG-Institut Tübingen 2018.....	44
Abbildung 15: Resampling nach Haliza Mat Husin, fMEG-Institut Tübingen 2017 (Malik et al.1996).....	45
Abbildung 16: graphische Datenverteilung.	47
Abbildung 17: Verteilung der ISI der Probandinnen.	51
Abbildung 18: Verteilung des MaternalWeightGain (MWG)	52
Abbildung 19: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort LF (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des fetalen Geschlechts	62
Abbildung 20: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort SDNN (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des MWGs.....	63
Abbildung 21: Univariate Varianzanalyse der fetalen Antwort HR (auf spontane sowie auditive Stimulation) unter Einbeziehung des Gestationsalters.....	63

6.2 Tabellenverzeichnisse

Tabelle 1: Parameter der Herzratenvariabilität	18
Tabelle 2: OGTT-Test, Grenzwerten (S3-Leitlinie, 2018)	21
Tabelle 3: klinische Charakteristika der 204 Probandinnen.....	40
Tabelle 4: Charakteristika der 104 Probandinnen.....	41
Tabelle 5: fetale Herzparameterwerte (Spont-Audio).....	44
Tabelle 6: Multivariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung.....	45
Tabelle 7: Tabelle Multivariate Varianzanalyse mit Kovariaten.....	46
Tabelle 8: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate BMI.....	46
Tabelle 9: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate BMI. Interaktionseffekte...	47
Tabelle 10: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate MWG.....	47
Tabelle 11: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate MWG. Interaktionseffekte.....	48
Tabelle 12: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbezug der Kovariate ISI.....	48
Tabelle 13: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate ISI. Interaktionseffekte...	59
Tabelle 14: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung unter Einbeziehung der Kovariate Maternales Alter.	59
Tabelle 15: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate Maternales Alter. Interaktionseffekte.....	60
Tabelle 16: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung bei fetalem Geschlecht.....	60
Tabelle 17: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate fetales Geschlecht. Interaktionseffekte.....	61
Tabelle 18: Univariate Varianzanalyse, Unterschied zwischen spontaner und auditiver Messung bei Gestationsalter.	64
Tabelle 19: Univariate Varianzanalyse mit Kovariate Gestationsalter. Interaktionseffekte.....	65

7. Literatur

- (S3-Leitlinie, 2018): 057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03, checked on 2/22/2020.
- Baevsky RM: Noninvasive methods in space cardiology. *J Cardiovasc Diagn Proced* 1997; 14 (3) 161-71.
- Baevsky RM et al: Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station. *J Appl Physiol*. 2007;103 (1) 156-61
- Baumert, J-H; Frey, A. W.; Adt, Monika (1995): Analyse der Herzfrequenzvariabilität Grundlagen, Methodik und mögliche Anwendungen in der Anästhesie. In *Der Anaesthetist* 44 (10), pp. 677–686.
- Bernardi, Luciano; Wdowczyk-Szulc, Joanna; Valenti, Cinzia; Castoldi, Stefano; Passino, Claudio; Spadacini, Giammario; Sleight, Peter (2000): Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology* 35 (6), pp. 1462-1469.
- Berntson, Gary G.; Thomas Bigger Jr, J.; Eckberg, Dwain L.; Grossman, Paul; Kaufmann, Peter G.; Malik, Marek et al. (1997): Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. In *Psychophysiology* 34 (6), pp. 623–648.
- Bigger, J.Thomas; Rolnitzky, Linda M.; Steinman, Richard C.; Fleiss, Joseph L. (1994): Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. In *Journal of the American College of Cardiology* 23 (3), pp. 733–740.
- Bigger Jr, J. Thomas; Fleiss, Joseph L.; Rolnitzky, Linda M.; Steinman, Richard C.; Schneider, William J. (1991): Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. In *Journal of the American College of Cardiology* 18 (7), pp. 1643–1649.
- Blum, T.; Saling, E.; Bauer, R. (1984): Fetale Magnetoenzephalographie I: Erstmalige pränatale Registrierung eines auditorisch evozierten neuromagnetischen Feldes. In *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 15 (01), pp. 34–37.
- Brändle, Johanna; Preissl, Hubert; Draganova, Rossitza; Ortiz, Erick; Kagan, Karl O.; Abele, Harald et al. (2015): Heart rate variability parameters and fetal movement complement fetal behavioral states detection via magnetography to monitor neurovegetative development. In *Frontiers in human neuroscience* 9, p. 147.
- Burnout. Von Betroffenen lernen! (2015). Wiesbaden: Springer Gabler.
Available online at

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&AN=947406>.

Buss, Claudia; Davis, Elysia Poggi; Class, Quetzal A.; Gierczak, Matt; Pattillo, Carol; Glynn, Laura M.; Sandman, Curt A. (2009): Maturation of the human fetal startle response: evidence for sex-specific maturation of the human fetus. In *Early human development* 85 (10), pp. 633–638.

Claudi-Böhm, Simone; Böhm, Bernhard O. (2012): *Diabetes und Schwangerschaft*. Dordrecht: Springer. Available online at <http://gbv.ebilib.com/patron/FullRecord.aspx?p=884745>.

Critchley, Hugo D.; Harrison, Neil A. (2013): Visceral influences on brain and behavior. In *Neuron* 77 (4), pp. 624–638.

(Daikeler et al.)

Daikeler, Richard; Use, Götz; Waibel, Sylke: *Diabetes. Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie: Kitteltaschenbuch Jahrgang 2014/2015*. 9. Auflage. Lauterbach: JD Druck GmbH (Kitteltaschenbuch Jahrgang 2014/2015).

Deligianni, Sofia (2019): Pregnant Women in Prenatal Music Settings: Moving from Research to Implementation Through A Literature Review. In *Music, Mental Health, & Wellbeing*, p. 83.

Draganova, Rossitza; Eswaran, Hari; Murphy, Pamela; Lowery, Curtis; Preissl, Hubert (2007): Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. In *Early human development* 83 (3), pp. 199–207.

El Aarbaoui, Tarik; Chaix, Basile (2020): The short-term association between exposure to noise and heart rate variability in daily locations and mobility contexts. In *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 30 (2), pp. 383–393.

Electrophysiology, Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. In *Circulation* 93 (5), pp. 1043–1065.

Eswaran, Hari; Preissl, Hubert; Wilson, James D.; Murphy, Pam; Robinson, Stephen E.; Rose, Douglas et al. (2002): Short-term serial magnetoencephalography recordings of fetal auditory evoked responses. In *Neuroscience letters* 331 (2), pp. 128–132.

Fehlert, E.; Willmann, K.; Fritsche, L.; Linder, K.; Mat-Husin, H.; Schleger, F. et al. (2017): Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test. A fetal magnetocardiography study. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 124 (12), pp. 1891–1898.

Ferrario, Manuela; Signorini, MARIA GABRIELLA; Magenes, G. (2007): Comparison between fetal heart rate standard parameters and complexity indexes for the identification of severe intrauterine growth restriction. In *Methods of information in medicine* 46 (02), pp. 186–190.

Fetal hearing: characterization of the stimulus and response (1996). *Seminars in perinatology*: Elsevier (1).

Fritsche, L.; Hartkopf, J.; Wagner, R.; Hummel, J.; Dannecker, C.; Heni, M. et al. (2019): Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft aber nicht GDM assoziiert mit einer veränderten Herzratenvariabilität bei 2-jährigen Kindern. In *Diabetologie und Stoffwechsel* 14 (S 01), P 072.

Gerhardt, Kenneth J.; Abrams, Robert M. (1996): Fetal hearing: Characterization of the stimulus and response. In *Seminars in Perinatology* 20 (1), pp. 11–20. DOI: 10.1016/s0146-0005(96)80053-x.

Gerhardt, Kenneth J.; Abrams, Robert M. (2000): Fetal exposures to sound and vibroacoustic stimulation. In *Journal of Perinatology* 20 (S1), S21.

Gerhardt, Kenneth J.; Otto, Randal; Abrams, Robert M.; Colle, Joy J.; Burchfield, David J.; Peters, Aemil J. M. (1992): Cochlear microphonics recorded from fetal and newborn sheep. In *American journal of otolaryngology* 13 (4), pp. 226–233.

Godfrey, Keith M.; Barker, David J. P. (2001): Fetal programming and adult health. In *Public health nutrition* 4 (2b), pp. 611–624.

Griffiths, Scott K.; Brown Jr, W. S.; Gerhardt, Kenneth J.; Abrams, Robert M.; Morris, Richard J. (1994): The perception of speech sounds recorded within the uterus of a pregnant sheep. In *The Journal of the Acoustical Society of America* 96 (4), pp. 2055–2063.

Gross, W.; Kähler, C.; Koch, K.; Nowak, H.; Michels, M.; Seewald, H. J. (1999): Acoustically evoked brain magnetic activity in normal and growth retarded fetuses during the third trimester of pregnancy. In *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 203 (2), pp. 69–72.

Gutiérrez, David; Nehorai, Arye; Preissl, Hubert (2005): Ellipsoidal head model for fetal magnetoencephalography: forward and inverse solutions. In *Physics in medicine and biology* 50 (9), pp. 2141–2157. DOI: 10.1088/0031-9155/50/9/015.

Hartkopf, Julia; Schleger, Franziska; Weiss, Magdalene; Hertrich, Ingo; Kiefer-Schmidt, Isabelle; Preissl, Hubert; Muenssinger, Jana (2016): Neuromagnetic signatures of syllable processing in fetuses and infants provide no evidence for habituation. In *Early human development* 100, pp. 61–66.

Hesse, Horst-Peter (2013): Musik und Emotion: Wissenschaftliche Grundlagen des Musik-Erlebens: Springer-Verlag.

Holst, Manuela; Eswaran, Hari; Lowery, Curtis; Murphy, Pamela; Norton, Jonathan; Preissl, Hubert (2005): Development of auditory evoked fields in human fetuses and newborns. A longitudinal MEG study. In *Clinical neurophysiology* 116 (8), pp. 1949–1955.

HORI, KIYOKAZU; YAMAKAWA, MASANOBU; TANAKA, NOBUO; MURAKAMI, HIROMI; KAYA, MITSUHARU; HORI, SEIKI (2005): INFLUENCE OF SOUND AND LIGHT ON HEART RATE VARIABILITY. In *Journal of Human Ergology* 34 (1-2), pp. 25–34. DOI: 10.11183/jhe1972.34.25.

Hottenrott, K. (2002): Grundlagen der Herzratenvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. In *Herzfrequenzvariabilität im Sport*.

Hottenrott, Kuno; Ketelhut, Sascha; Böckelmann, Irina; Schmidt, Hendrik (Eds.) (2018): Herzfrequenzvariabilität: Methoden und Anwendungen in Sportwissenschaft, Arbeits- und Intensivmedizin sowie Kardiologie. 7. Internationales HRV-Symposium am 04. März 2017 in Halle (Saale). Internationales HRV-Symposium. Hamburg: Feldhaus Edition Czwalina (Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft, Band 270).
<https://viamedici.thieme.de/lernmodule/embryologie/zentrales+nervensystem+entwicklung>
<https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>

Huotilainen, Minna; Kujala, Anu; Hotakainen, Merja; Parkkonen, Lauri; Taulu, Samu; Simola, Juha et al. (2005): Short-term memory functions of the human fetus recorded with magnetoencephalography. In *Neuroreport* 16 (1), pp. 81–84.

Janus, L.: *Wie die Seele entsteht*, Heidelberg ² 2011.

Karlsson, Björn-Markus; Lindkvist, Marie; Lindkvist, Markus; Karlsson, Marcus; Lundström, Ronnie; Håkansson, Stellan et al. (2012): Sound and vibration: effects on infants' heart rate and heart rate variability during neonatal transport. In *Acta paediatrica* 101 (2), pp. 148–154.

Keith L. Moore, Persaud, G Torchia: *The Developing Human* 9th Edition 2013 Elsevier Inc.

Kiefer, Isabelle; Siegel, Eric; Preissl, Hubert; Ware, Maureen; Schauf, Burkhard; Lowery, Curtis; Eswaran, Hari (2008): Delayed maturation of auditory-evoked responses in growth-restricted fetuses revealed by magnetoencephalographic recordings. In *American journal of obstetrics and gynecology* 199 (5), 503. e1-503. e7.

Kiefer-Schmidt, Isabelle; Raufer, Julia; Brändle, Johanna; Münßinger, Jana; Abele, Harald; Wallwiener, Diethelm et al. (2013): Is there a relationship between fetal brain function and the fetal behavioral state? A fetal MEG-study. In *Journal of perinatal medicine* 41 (5), pp. 605–612.

Kisilevsky, B. S.; Hains, S. M.J.; Jacquet, A-Y; Granier-Deferre, Carolyn; Lecanuet, Jean-Pierre (2004): Maturation of fetal responses to music. In *Developmental science* 7 (5), pp. 550–559.

Kostović, Ivica; Judaš, Miloš (2010): The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. In *Acta paediatrica* 99 (8), pp. 1119–1127.

Kümmel, Stefanie (2017): *Einfluss der maternalen Insulinsensitivität auf die fetale Hirnaktivität*. Eberhard Karls Universität Tübingen.

Lagercrantz, Hugo; Changeux, Jean-Pierre (2009): The emergence of human consciousness. From fetal to neonatal life. In *Pediatric research* 65 (3), p. 255.

Lalande, Nicole M.; Héту, Raymond; Lambert, Jean (1986): Is occupational noise exposure during pregnancy a risk factor of damage to the auditory system of the fetus? In *American Journal of Industrial Medicine* 10 (4), pp. 427–435
Lieber, 2012.

Lecanuet, Jean-Pierre; Schaal, Benoist (1996): Fetal sensory competencies. In *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 68, pp. 1–23.

Leeuwen, P.; Klein, A.; Geue, D.; Lange, S.; Grönemeyer, D. (2001): Bestimmung der fetalen Herzzeitintervalle anhand der magnetokardiographie: einfluss der anzahl der evaluierten messkanäle. In *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering* 46 (s1), pp. 256–257.

LEVIN, F.R./LEVIN, H.R./NAGOSHI, C.: Autonomic functioning and cigarette smoking: Heart rate spectral analysis. *Biol. Psychiatry* 31 (1992) 639-643

Lind, John (1980): Music and the small human being. In *Acta paediatrica* 69 (2), pp. 131–136.

Linder, Katarzyna; Schleger, Franziska; Ketterer, Caroline; Fritsche, Louise; Kiefer-Schmidt, Isabelle; Hennige, Anita et al. (2014): Maternal insulin

sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. In *Diabetologia* 57 (6), pp. 1192–1198.

Malik et al. *Circulation* 1996, David et al. *J Appl Physiol* 2006

Mat Husin, Haliza; Schleger, Franziska; Bauer, Ilona; Fehlert, Ellen; Kiefer-Schmidt, Isabelle; Weiss, Magdalene et al. (2020): Maternal Weight, Weight Gain, and Metabolism are Associated with Changes in Fetal Heart Rate and Variability. In *Obesity (Silver Spring, Md.)* 28 (1), pp. 114–121. DOI: 10.1002/oby.22664.

Matsuda, Masafumi; DeFronzo, Ralph A. (1999): Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. In *Diabetes care* 22 (9), pp. 1462–1470.

McCubbin, Jack; Robinson, Stephen E.; Cropp, R.; Moiseev, A.; Vrba, Jiri; Murphy, Pamela et al. (2006): Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings. In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53 (8), pp. 1720–1724.

Micheli, C.; McCubbin, Jack; Murphy, Pamela; Eswaran, Hari; Lowery, Curtis L.; Ortiz, Erick; Preissl, Hubert (2010): Verification of fetal brain responses by coregistration of fetal ultrasound and fetal magnetoencephalography data. In *Neuroimage* 49 (2), pp. 1469–1478.

Moore, Keith L.; Persaud, T. V. N.; Torchia, Mark G. (2013): The developing human. Clinically oriented embryology. 9. ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.

Morin, E. C.; Schleger, F.; Preissl, H.; Braendle, J.; Eswaran, H.; Abele, H. et al. (2015): Functional brain development in growth-restricted and constitutionally small fetuses. A fetal magnetoencephalography case–control study. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 122 (9), pp. 1184–1190.

Muenssinger, Jana; Matuz, Tamara; Schleger, Franziska; Draganova, Rossitza; Weiss, Magdalene; Kiefer-Schmidt, Isabelle D. et al. (2013): Sensitivity to auditory spectral width in the fetus and infant—an fMEG study. In *Frontiers in human neuroscience* 7, p. 917.

Mulder, L. J.M. (1992): Measurement and analysis methods of heart rate and respiration for use in applied environments. In *Biological psychology* 34 (2-3), pp. 205–236.

Nijhuis, J. G.; Prechtel, H. F.R.; Martin Jr, C. Bm; Bots, RSGM (1982): Are there behavioural states in the human fetus? In *Early human development* 6 (2), pp. 177–195.

ODEMUYIWA, OLUSOLA; Malik, Marek; FARRELL, T. O.M.; BASHIR, YAVAR; STAUNTON, ANNE; POLONIECKI, J. A.N.; CAMM, A. JOHN (1991): Multifactorial prediction of arrhythmic events after myocardial infarction. Combination of heart rate variability and left ventricular ejection fraction with other variables. In *Pacing and Clinical Electrophysiology* 14 (11), pp. 1986–1991.

Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434–9.

- Penzlin, Heinz; Beinbrech, Gernot (2009): Lehrbuch der Tierphysiologie. 7., neu bearb. und erw. Aufl., unveränd. Nachdr. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl. Available online at http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3149053&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Peters, Theo; Ghadiri, Argang (2013): Neuroleadership - Grundlagen, Konzepte, Beispiele. Erkenntnisse der Neurowissenschaften für die Mitarbeiterführung. 2. Aufl. Wiesbaden: Springer Gabler. Available online at https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-008l_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf.
- Piontelli, Alessandra (1996): Vom Fetus zum Kind: die Ursprünge des psychischen Lebens; eine psychoanalytische Beobachtungsstudie: Klett-Cotta. Pränatale auditive Wahrnehmung und deren Relevanz für das postnatale Dasein.
- Preissl, Hubert; Lowery, Curtis L.; Eswaran, Hari (2004): Fetal magnetoencephalography. Current progress and trends. In *Experimental neurology* 190, pp. 28–36.
- Preissl, Hubert; Lowery, Curtis L.; Eswaran, Hari (2005). Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *Int Rev Neurobiol* 68: 1-23.
- Probst, Rudolf; Grevers, Gerhard; Iro, Heinrich (2008): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Thieme.
- Pschyrembel, Willibald; Braun, Robert N.; Engst, Regina (Eds.) (2002): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 259., neu bearbeitete Auflage. Berlin: Walter de Gruyter.
- Querleu, Denis; Renard, Xavier; Versyp, Fabienne; Paris-Delrue, Laurence; Crèpin, Gilles (1988): Fetal hearing. In *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 28 (3), pp. 191–212.
- Richards, Douglas S.; Frentzen, BARBARA; Gerhardt, Kenneth J.; McCANN, MARY E.; Abrams, Robert M. (1992): Sound levels in the human uterus. In *Obstetrics and Gynecology* 80 (2), pp. 186–190.
- Richards, John E.; Casey, Betty Jo (1991): Heart rate variability during attention phases in young infants. In *Psychophysiology* 28 (1), pp. 43–53.
- Rieder, Nadine Katja (2017): Auditorisch und visuell evozierte Hirnpotentiale zur Hirnfunktionsdiagnostik bei wachstumsretardierten Feten (IUGR) und "small for gestational age"-Feten (SGA). Eberhard Karls Universität Tübingen.
- Sands, K. E.; Appel, Marvin L.; Lilly, Leonard S.; Schoen, Frederick J.; Mudge Jr, Gilbert H.; Cohen, Richard J. (1989): Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. In *Circulation* 79 (1), pp. 76–82.
- Schiebler, Theodor Heinrich; Korf, Horst-Werner (2007): Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie: unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs: [e-learning www.schieblerkorf.de. 10., vollst. überarb. Aufl. Darmstadt: Steinkopff (Springer E-book Collection).
- Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (Eds.) (2017): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium.

Springer-Verlag GmbH. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer.
Available online at <http://www.springer.com/>.

Schneider, Henning; Husslein, Peter; Schneider, Karl-Theo M. (Eds.) (2016): Die Geburtshilfe. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin). Available online at <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-4506>

Schneider, U.; Schleussner, E.; Fiedler, A.; Jaekel, S.; Liehr, M. (2009): Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiological measurement* 30 (2), p. 215.

Schulze, Susanne; Göbbel, Luminita (2011): Basics Embryologie. 1. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer (Basics).

Shahidullah, Sara; Hepper, Peter G. (1994): Frequency discrimination by the fetus. In *Early human development* 36 (1), pp. 13–26.

Spence, Melanie J.; Freeman, Mark S. (1996): Newborn infants prefer the maternal low-pass filtered voice, but not the maternal whispered voice. In *Infant Behavior and Development* 19 (2), pp. 199–212.

Spitzer, M. (2002): Musik im Kopf. Hören, Musizieren, Verstehen und Erleben im neuronalen Netzwerk. 8. unveränderter Nachdruck 2008 der 1. Aufl. Schattauer. Stuttgart.

Steffel, Jan; Lüscher, Thomas (2014): Erkrankungen des Reizleitungssystems – Herzrhythmusstörungen. In Thomas F. Lüscher, Jan Steffel (Eds.): Herz-Kreislauf. 2., überarb. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch), pp. 135–161. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology *Circ* 1996; 93:1043-65.

Tomatis, Alfred; Manassi, Sabina (2007): Der Klang des Lebens. Vorgeburtliche Kommunikation - die Anfänge der seelischen Entwicklung. 13. Aufl. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt (rororo rororo-Sachbuch rororo Transformation, 18791).

Tschritter, Otto; Preissl, Hubert; Hennige, Anita M.; Stumvoll, Michael; Porubska, Katarina; Frost, Rebekka et al. (2006): The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. In *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (32), pp. 12103–12108.

van Leeuwen, Peter; Lange, Silke; Bettermann, Henrik; Grönemeyer, Dietrich; Hatzmann, Wolfgang (1999): Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. In *Early human development* 54 (3), pp. 259–269.

Vrba, J.; Robinson, S. E.; McCubbin, J.; Murphy, P.; Eswaran, H.; Wilson, J. D. et al. (2004): Human fetal brain imaging by magnetoencephalography: verification of fetal brain signals by comparison with fetal brain models. In *Neuroimage* 21 (3), pp. 1009–1020.

Vrba, Jiri; Robinson, Stephen E.; McCubbin, Jack; Lowery, Curtis L.; Eswaran, Hari; Wilson, James D. et al. (2004): Fetal MEG redistribution by projection operators. In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51 (7), pp. 1207–1218.

Weber, Edith J. M.; Van der Molen, Maurits W; MOLENAAR, PETER C. M. (1994): Heart rate and sustained attention during childhood: Age changes in

anticipatory heart rate, primary bradycardia, and respiratory sinus arrhythmia. In *Psychophysiology* 31 (2), pp. 164–174.

Weber, S.; Schneider, K. T.M.; Bung, P.; Huch, A.; Huch, R. (1988): Antenatale fetale Herzfrequenz unter besonderer Berücksichtigung der mütterlichen Körperhaltung. In *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 48 (01), pp. 35–40.

Wilkinson, Andrew R.; Jiang, Ze D. (2006): Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. In *Seminars in fetal & neonatal medicine* 11 (6), pp. 444–451. DOI: 10.1016/j.siny.2006.07.005.

Wilson, James D.; Govindan, Rathinaswamy B.; Hatton, Jeff O.; Lowery, Curtis L.; Preissl, Hubert (2008): Integrated approach for fetal QRS detection. In *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55 (9), pp. 2190–2197.

Zappasodi, Filippo; Tecchio, Franca; Pizzella, Vittorio; Cassetta, Emanuele; Romano, Giuseppe V.; Filligoi, Giancarlo; Rossini, Paolo M. (2001): Detection of fetal auditory evoked responses by means of magnetoencephalography. In *Brain research* 917 (2), pp. 167–173.

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am fMEG Zentrum (Otfried-Müller-Straße 47, 72076 Tübingen) unter Betreuung von Prof. Dr. Hubert Preissl (Leiter des fMEG Zentrums, Universitätsklinikum Tübingen) und meiner Betreuerin Frau Julia Moser (fMEG Zentrum, Universitätsklinikum Tübingen) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Franziska Schleger (fMEG Zentrum, Universitätsklinikum Tübingen).

Die in dieser Studie verwendeten Daten stammen aus einer seit 2010 laufenden Studie am fMEG Zentrum. Die während der Bearbeitungszeit meiner Doktorarbeit anfallenden fMEG Messungen der Probandinnen wurden von mir nach Einarbeitung von Dr. Franziska Schleger eigenständig durchgeführt.

Die Anamnese, das Unterschreiben der Einwilligungserklärung, sowie die sonographischen Untersuchungen wurden von unserer Studienhebamme Magdalene Weiss (fMEG Zentrum, Universitätsklinikum Tübingen) umgesetzt.

Das Legen eines peripheren venösen Zugangs und die regelmäßige Blutabnahmen erfolgten durch Ärzte der medizinischen Klinik IV (Universitätsklinikum Tübingen). Dennoch wurden die anschließenden Blutanalysen im Zentrallabor des Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

Die Datenanalyse (Analyse der HRV) wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. Franziska Schleger und Julia Moser von mir autonom durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte von mir in Zusammenarbeit mit Frau Julia Moser und dem Leiter des Instituts Prof. Dr. Hubert Preissl.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig in Rücksprache mit meiner Betreuerin Julia Moser verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.10.2021

9. Anhang

9.1 Anamnesebogen

OGTT-Studie

Pat. ID	Untersucher*in	Datum
Name	Alter	Geburtsdatum
Adresse		
Telefonnummer:		E-mail:
Stationär/ Ambulant	Von außerhalb	Gynäkolog*in (Tel.)
		Internist*in (Tel.)

Anamnese:

ET:	SSW:
Wie oft waren sie bisher schwanger - diese SS mit einbezogen?	
Aborte: Anzahl: _____ Wann: _____ SSW _____	
Abtreibungen: Anzahl: _____ Wann: _____ SSW _____ Geburten:	
Anzahl: _____	
Wann: _____ in welcher	
SSW _____	
Gab es damals Komplikationen, wenn ja welche:	
Haben/Hatten Sie Probleme in dieser Schwangerschaft, welche und wann?	
Was ist das Geschlecht Ihres ungeborenen Kindes?	
Hat Ihr ungeborenes Kind Auffälligkeiten?	
Haben Sie Krankheiten, wenn ja welche:	
Haben Sie gelegentlich Schwindelanfälle oder Bewusstseinsverluste?	
Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen/ Behinderungen?	
Nehmen Sie Medikamente, wenn ja welche:	
Haben Sie eine Allergie:	

Rauchern Sie, wenn ja wieviel pro Tag?		Trinken Sie Alkohol, wieviel Gläser/ was?	
Wieviel wogen Sie am Anfang der SS	kg	Wieviel wiegen Sie jetzt?	Wie groß sind Sie? cm
	kg		
Sind/ waren Sie berufstätig, wenn ja als was bis wann?		Welchen Schulabschluss haben Sie?	

Vater:

Bildungsabschluß:

Gewicht:

Größe:

Nationalität:

9.2. Einverständniserklärung



Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik
Abteilung IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof.Dr.med. Andreas Fritsche (Leiter der Studie)
Tel.: 07071/29-80590
Dr.med. Katarzyna Linder Tel.: 07071/29-80596
Dr.rer.nat. Hubert Preissl Tel.: 07071/29-87704

Einwilligungserklärung

**„Einfluss von mütterlicher Glukosezufuhr auf fetale Hirnaktivität:
Fetale magnetencephalographische Untersuchung mit oralem
Glucosetoleranztest“**

Ich bestätige hiermit durch meine Unterschrift, dass ich die Informationsschrift gelesen und die Einzelheiten der darin beschriebenen Studie verstanden habe. Ich wurde über Wesen, Bedeutung und Tragweite, persönliche Vor- und Nachteile, Risiken und Komplikationen, Freiwilligkeit und Rücktrittsrecht sowie den Umgang mit den in der Studie erhobenen Daten informiert. Etwaige, zusätzliche Fragen meinerseits wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der oben beschriebenen Studie einverstanden. Mir ist klar, dass meine Teilnahme völlig freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen aufhören und die Vernichtung meiner

Blutproben verlangen kann. Sollte ich vorzeitig aufhören, wird jegliche zukünftige Behandlung, die ich in dieser Klinik benötigen sollte, nicht davon betroffen sein. Meine Daten und die mir entnommenen Blutproben werden gemäß den Richtlinien des Datenschutzes bzw. der ärztlichen Schweigepflicht ausschließlich für diese Studie verwendet. Ich stimme sowohl der Teilnahme an der Studie als auch der Verwendung der in der Studie erhobenen Daten zu.

Information zum Datenschutz

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) Form in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen:

Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Codierungsliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen, aufbewahrt wird und nur den Studienleitern, dem ärztlichen Direktor der Abteilung und der Studienhebamme (Magdalene Weiß) zugänglich ist. Die im Verlauf dieser Studie gewonnenen Daten können in anonymisierter und pseudonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke auch an Kooperationspartner im Geltungsbereich der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung und an Kooperationspartner außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes, d.h. in Länder mit geringerem Datenschutzniveau (dies gilt auch für die USA) übermittelt werden. Falls eine Weitergabe in pseudonymisierter Form erfolgt, wird sichergestellt, dass eine Identifizierung Ihrer Person nur von dem zuständigen Leiter der Studie erfolgen kann und diese Information den wissenschaftlichen Kooperationspartnern nicht zur Verfügung gestellt wird. Die Forschungsergebnisse aus dieser Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Die Daten werden für 10 Jahre im fMEG Zentrum aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Generell können Sie jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann.

Die Studienleitung ist für die Datenverarbeitung und die Einhaltung der gesetzlichen

Datenschutzbestimmungen verantwortlich. Sollten Sie Beschwerden haben, können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen oder den

Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Baden-Württemberg wenden.

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung Ihrer Daten sind Art. 6, 7, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung in Verbindung mit §§ 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in der ab 25. Mai 2018 geltenden Fassung.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

Ich erkläre mich der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jederzeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten im Rahmen wissenschaftlicher Kollaborationen in oben genannter Weise zu weiteren Analysen verwendet werden dürfen.

Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann sowie die Löschung oder unverzügliche Anonymisierung meiner Daten.

Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich über Zufallsbefunde informiert werde.

Ich bin damit einverstanden, wenn man mich später einmal wieder hinsichtlich weiterführender Untersuchungen kontaktiert.

Ich möchte später **nicht** hinsichtlich weiterführender Untersuchungen kontaktiert werden.

Vor- und Nachname Teilnehmer

Unterschrift, Teilnehmer

Datum

Unterschrift, Untersucher

Datum

Kontaktinformationen der zuständigen Datenschutzbeauftragten:

Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Tübingen

Calwerstraße 7/4, 72076 Tübingen, Tel. 07071 29-87667 E-Mail: dsb@med.uni-tuebingen.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg:

Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart,

Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@fdi.bwl.de

9.3. Messprotokoll

fMEG/ OGTT spontaneous				
Pt.ID:	Measurement # 1 /	Operator	Date	GA
	3			
trial	Paradigm	resource file	MHR	FHR
1	OGTT	Spontan_15min.rp		
Fetal movement				
Remarks				
trial			MHR	FHR
2				
Fetal movement				
Remarks				
trial			MHR	FHR
3				
Fetal movement				

Remarks

fMEG/ OGTT audio

Pt.ID:	Measurement # 1 / 3	Operator	Date	GA	
trial	Paradigm	resource file		MHR	FHR
1	OGTT	Audio_6min.rp			

Presentation: C:/Program Files/NeurobehavioralSystems/Presentation/CTF_Studies/Rossitza/
experiment/AudioPresentation_GABA/AP_Stream.exp

Editor: AP_Stream_Scenarios.pcl

AP_Stream.sce (grüner Pfeil)

8

360, 2000, 2000, 0.25 Lautstärke 6

Fetal movement

Remarks

fMEG/ OGTT spontaneous				
Pt.ID:	Measurement # 2 /	Operator	Date	GA
trial	Paradigm	resource file	MHR	FHR
1	OGTT	Spontan_15min.rp		
Fetal movement				

Remarks				
----------------	--	--	--	--

trial			MHR	FHR
2				

Fetal movement				
-----------------------	--	--	--	--

Remarks				
----------------	--	--	--	--

trial			MHR	FHR
3				

Fetal movement				
-----------------------	--	--	--	--

Remarks				
----------------	--	--	--	--

fMEG/ OGTT audio				
Pt.ID:	Measurement # 2 / 3	Operator	Date	GA

trial	Paradigm	resource file	MHR	FHR
1	OGTT	Audio_6min.rp		
<p>Presentation: C:/Program Files/NeurobehavioralSystems/Presentation/CTF_Studies/Rossitza/experiment/AudioPresentation_GABA/AP_Stream.exp</p> <p>Editor: AP_Stream_Scenarios.pcl</p> <p>AP_Stream.sce (grüner Pfeil)</p> <p>8</p> <p>360, 2000, 2000, 0.25 Lautstärke 6</p>				
Fetal movement				
<p>Remarks</p>				

fMEG/ OGTT spontaneous				
Pt.ID:	Measurement # 3 / 3	Operator	Date	GA
trial	Paradigm	resource file	MHR	FHR
1	OGTT	Spontan_15min.rp		
Fetal movement				
Remarks				
trial			MHR	FHR
2				
Fetal movement				
Remarks				
trial			MHR	FHR
3				
Fetal movement				

Remarks

fMEG/ OGTT audio

Pt.ID:	Measurement # 3 / 3	Operator	Date	GA	
trial	Paradigm	resource file		MHR	FHR
1	OGTT	Audio_6min.rp			

Presentation: C:/Program Files/NeurobehavioralSystems/Presentation/CTF_Studies/Rossitza/
experiment/AudioPresentation_GABA/AP_Stream.exp

Editor: AP_Stream_Scenarios.pcl

AP_Stream.sce (grüner Pfeil)

8

360, 2000, 2000, 0.25 Lautstärke 6

Fetal movement

Remarks

9.4. Ultraschalldokumentation

Pat.ID: _____ Operator: _____

Sitzung: _____ Datum: _____

CTG (20 min)

Baseline	Fluktuation	Oszillation	Fetale Bewegung	Score
spm		spm		
WT	Blutdruck	Puls	Besonder	heit
/30 min				

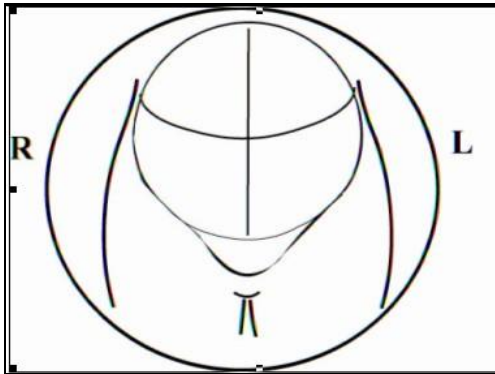
Ultraschall: Vor Messung

Distanz zu Bauchwand in cm:
Herz:
Auge:
Ohr (li)
Ohr (re)
Falx cerebri (interthalamisch)
Mütterliche Gewebsschicht:
Bemerkungen:

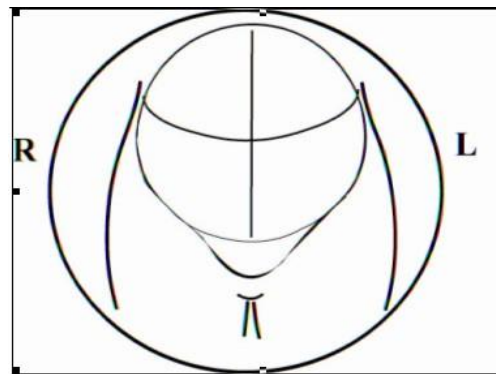
Nach Messung

Distanz zu Bauchwand in cm:
Herz:
Auge:
Ohr (li)
Ohr (re)
Falx cerebri (interthalamisch)
Mütterliche Gewebsschicht:
Bemerkungen:

Fetale Position:



Fetale Position



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Hubert Preissl, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin', Frau Julia Moser, sowie an das ganze fMEG-Team mit Frau Magdalena Weiss, Frau Franziska Schleger für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während meiner Forschung.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen meiner Befragung, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein Dank gilt ihrer Informationsbereitschaft und ihren interessanten Beiträgen und Antworten auf meine Fragen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Freunden Eva Kirn-Frank, Senta und Carina bedanken, die mir mit viel Interesse Hilfsbereitschaft, Korrekturlesen zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Emmanuel und Blandine, meinen Schwestern Pierrette und Annette, meinem Bruder Mathurin und meiner Freundin Winnie bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.