

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts- Frauenklinik

**Fetale Verhaltensstadien und Hirnantworten unter
Lichtstimulation, Tonstimulation und in Ruhe – eine
fMKG-Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Jacobi, Johanna

2020

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F.-A. Taran

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Wagner

Tag der Disputation: 13.05.2019

Widmung

Diese Arbeit widme ich in tiefer Dankbarkeit meiner Mutter, welche mir dieses Studium mit ihrer Unterstützung ermöglicht hat und welche mit ihrem Optimismus an meine Zulassung zum Studium geglaubt hat. Nur mit ihrer Kraft, ihrem Zuspruch und ihrem tatkräftigen Einsatz war mir die Erarbeitung dieser Arbeit und mein Medizinstudium in Tübingen möglich.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung	16
1.1. Entwicklung des menschlichen Gehirns	16
1.2. Entwicklung des auditorischen Systems.....	18
1.3. Akustisch evozierte Potentiale (AER)	21
1.4. Entwicklung des visuellen Systems	23
1.5. Visuell evozierte Potentiale (VER).....	25
1.6. Fetale Magnetoenzephalographie (fMEG).....	27
1.7. Fetale Verhaltensstadien nach Nijhuis	29
1.8. Fragestellung und Hypothesen	32
2. Material und Methoden	34
2.1 Rekrutierung und Auswahl der Probandinnen	34
2.2. Fetale Magnetoenzephalographie (fMEG)- das Messgerät.....	37
2.3. Messablauf einer Schwangerenmessung	39
2.3.1. Vorbereitung zur Messung	39
2.3.2. Messablauf	40
2.3.3. Tonstimulation	43
2.3.4. Lichtstimulation	44
2.4. Datenanalyse	46
2.4.1 Vorbereitung.....	46
2.4.2 Herzratenanalyse- Filtern der Herzaktivität.....	46
2.4.3 Aktokardiogramme- Visuelle Stadienanalyse.....	49
2.4.4. Analyse der evozierten Hirnantworten- AER & VER.....	51
2.5. Statistische Auswertung	55
3. Ergebnisse	57
3.1. Fetale Verhaltensstadien	57

3.1.1 Fetale Verhaltensstadien- Gestationsalter und Kollektiv.....	57
3.1.2 Detektionsraten der Verhaltensstadien	59
3.1.3 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen ohne Stimulation.....	62
3.1.4 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen mit Tonstimulation	68
3.1.5 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen mit Lichtstimulation	74
3.1.6 Vergleich der Verhaltensstadien bei Datensätzen ohne Stimulation, mit Tonstimulation und mit Lichtstimulation	80
3.2 Fetale evozierte Hirnpotentiale	83
3.2.1 Akustisch evozierte Potentiale (AER)	83
3.2.2 Visuell evozierte Potentiale (VER)	85
3.2.3 Vergleich der Latenzen zwischen AER und VER.....	87
3.2.4 Vergleich der Amplituden zwischen AER und VER	90
3.3. Vergleich der VER- und AER- Latenzen und Amplituden in Bezug auf das fetale Verhaltensstadium	94
4. Diskussion	96
4.1. Fetale Verhaltensstadien	96
4.1.1. Fetale Stadienverteilung ohne Stimulation.....	98
4.1.2. Fetale Stadienverteilung unter Tonstimulation.....	99
4.1.3. Vergleich der fetalen Stadienverteilung von jüngeren Feten unter Tonstimulation und ohne Stimulation	101
4.1.4. Vergleich der Stadienverteilung unter Lichtstimulation und ohne Stimulation	104
4.1.5. Fetale Stadienverteilung unter Tonstimulation, Lichtstimulation und ohne Stimulation	105
4.2. Akustisch evozierte Hirnpotentiale (AER).....	107
4.3. Visuell evozierte Hirnpotentiale (VER).....	108
4.4. Vergleich AER und VER	109
4.5. Einfluss des Verhaltensstadiums auf die Hirnantworten.....	111
5. Zusammenfassung.....	113
6. Literaturverzeichnis	115
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	121

8. Anhang	122
8.1. Einwilligungserklärung	122
8.2. Anamnesebogen.....	124
8.3. Dokumentationsbogen Untersuchung	126
8.4. Messprotokoll.....	128
8.5. Evaluationsbogen	131
8.6. Aktokardiogramme der Verhaltensstadien 1F- 4F	134
9. Danksagung	138

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Embryogenese des Gehirns	16
Abbildung 2: Entwicklung der Ohrplakoden	19
Abbildung 3: Entstehung von Augenbläschen und Linsenplakode	23
Abbildung 4: Entwicklung vom Augentilbecher zum Nervus opticus	24
Abbildung 5: Aktokardiogramm für die fetalen Verhaltensstadien 1F- 4F	30
Abbildung 6: Altersverteilung der Probandinnen	36
Abbildung 7: Schematische Darstellung der SQUID-Sensoren	38
Abbildung 8: Messplatz des fMEG-Zentrums	39
Abbildung 9: Das fMEG-Messgerät	41
Abbildung 10: Eine Probandin auf dem Messgerät unter Tonstimulation	44
Abbildung 11: Eine Probandin auf dem Messgerät unter Lichtstimulation	45
Abbildung 12: Markierung des QRS- Komplexes	48
Abbildung 13: Markierung des mütterlichen QRS- Komplexes, Markierung des fetalen QRS- Komplexes, nachdem die mütterliche Herzaktivität entfernt wurde, Aktivität, nachdem die mütterliche und die fetale Herzaktivität entfernt wurden	48
Abbildung 14: Sensorenfenster mit den Dipolen	52
Abbildung 15: Evozierte fetale Hirnantwort durch fünf geeignete Sensorenkanäle	54
Abbildung 16: Verteilung des Gestationsalters der Probandinnen	57
Abbildung 17: Verteilung der zwei Altersgruppen	58
Abbildung 18: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial	62
Abbildung 19: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial	63

Abbildung 20: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial.....	64
Abbildung 21: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial.....	65
Abbildung 22: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials	66
Abbildung 23: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials	67
Abbildung 24: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial	68
Abbildung 25: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial	69
Abbildung 26: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial.....	70
Abbildung 27: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial.....	71
Abbildung 28: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials	72
Abbildung 29: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials	73
Abbildung 30: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial	74
Abbildung 31: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial	75
Abbildung 32: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial.....	76
Abbildung 33: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial.....	77
Abbildung 34: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials	78

Abbildung 35: Verteilung der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials	79
Abbildung 36: Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen ohne Stimulation, mit akustischer Stimulation und mit visueller Stimulation.....	82
Abbildung 37: Boxplots für die Latenzen und Amplituden der akustisch evozierten Hirnpotentiale	84
Abbildung 38: Boxplots für die Latenzen und Amplituden der visuell evozierten Hirnpotentiale	86
Abbildung 39: Histogramm mit der Normalverteilung der Latenzen bei den akustisch evozierten Hirnpotentialen	87
Abbildung 40: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Latenzen bei den visuell evozierten Hirnpotentialen	88
Abbildung 41: Boxplots für die Latenzen der akustisch evozierten Hirnpotentiale und der visuell evozierten Hirnpotentiale	89
Abbildung 42: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Amplituden bei den akustisch evozierten Hirnpotentialen	90
Abbildung 43: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Amplituden bei den visuell evozierten Hirnpotentialen	91
Abbildung 44: Boxplots für die Amplituden der akustisch evozierten Hirnpotentiale und der visuell evozierten Hirnpotentiale	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für die visuelle Analyse zur Beurteilung der fetalen Verhaltensstadien	50
Tabelle 2: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei der Spontanmessungen in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt	59
Tabelle 3: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei Messungen mit akustischer Stimulation in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt	60
Tabelle 4: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei Messungen mit visueller Stimulation in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt	61
Tabelle 5: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial.....	62
Tabelle 6: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial.....	63
Tabelle 7: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial	64
Tabelle 8: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial	65
Tabelle 9: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials	66
Tabelle 10: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials	67
Tabelle 11: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial	68
Tabelle 12: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial	69
Tabelle 13: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial.....	70
Tabelle 14: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial.....	71

Tabelle 15: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials	72
Tabelle 16: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials	73
Tabelle 17: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial	74
Tabelle 18: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial	75
Tabelle 19: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial	76
Tabelle 20: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial	77
Tabelle 21: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 1 bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials	78
Tabelle 22: Häufigkeiten der Verhaltensstadien in Gruppe 2 bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials	79
Tabelle 23: Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen ohne Stimulation.....	81
Tabelle 24: Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen mit akustischer Stimulation.....	81
Tabelle 25: Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen mit visueller Stimulation.....	81
Tabelle 26: Detektionsraten bei der Auswertung der Hirnantworten unter akustischer Stimulation	83
Tabelle 27: Latenzen und Amplituden der akustisch evozierten Hirnpotentiale	84
Tabelle 28: Detektionsraten bei der Auswertung der Hirnantworten unter visueller Stimulation	85
Tabelle 29: Latenzen und Amplituden der visuell evozierten Hirnpotentiale	86
Tabelle 30: Latenzen der akustisch evozierten Hirnpotentiale und der visuell evozierten Hirnpotentiale	89

Tabelle 31: Amplituden der akustisch evozierten Hirnpotentiale und der visuell evozierten Hirnpotentiale	92
Tabelle 32: Ergebnis der z- Transformation nach Fischer auf Unterschied des Einflusses des Abstandes zur Falx cerebri auf die Amplituden zwischen AER und VER	93
Tabelle 33: Verteilung der Latenzen und der Amplituden bei den akustisch- und visuell evozierten Hirnpotentialen bei aktiven und passiven Verhaltensstadien	95
Tabelle 34: Vergleich der Verteilung von Verhaltensstadien der älteren Schwangerschaftswochen mit der Verteilung aus vorhergehenden Studien	100
Tabelle 35: Vergleich der Verteilung von Verhaltensstadien der älteren Schwangerschaftswochen mit der Verteilung aus vorhergehenden Studien	102

Abkürzungsverzeichnis

AER/ AEP	englisch: auditory evoked response/ deutsch: auditorisch evoziertes Potential
bpm	englisch: beats per minute/ deutsch: Herzschläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CTG	Cardiotokogramm
dB	Dezibel
Dr.	Doktor
EEG	Elektroenzephalographie
et al.	lateinisch für „und andere“
fMEG	fetale Magnetoenzephalographie
fMKG	fetale Magnetokardiographie
fT	Femtotesla (10^{-15} Tesla)
GDM	englisch: gestational diabetes mellitus/ deutsch: Gestationsdiabetes
h.c.	latein: honoris causa/ Deutsch: Ehrendoktor
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz

ID	Identifikation
IUGR	englisch: intrauterine growth restriction/ deutsch: intrauterine Wachstumsretardierung
MEG	Magnetoenzephalographie
mm	Millimeter
MMR	englisch: mismatch- repair/ deutsch: Fehlpaarungsreparatur
ms	Millisekunde/n
n	Anzahl
nm	Nanometer
pT	Picotesla (10^{-12} Tesla)
p	Signifikanzwert
RMS	englisch: root mean square/ deutsch: quadratisches Mittel/ Effektivwert
RTP	englisch: rapid temporal processing/ deutsch: schnelle zeitliche Verarbeitung
s	Sekunde/n
SARA	Squid Array for Reproductive Assessment
SD	englisch: standard deviation/ deutsch: Standardabweichung
SGA	englisch: small for gestational age/ deutsch: klein bezogen auf das Reifealter
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses

SSW	Schwangerschaftswoche
SQUID	englisch: superconducting quantum interference device/ deutsch: supraleitende Quanteninterferenzeinheit
UFK	Universitäts-Frauenklinik
VER/ VEP	englisch: visual evoked response/ deutsch: visuell evoziertes Potential

1. Einleitung

1.1. Entwicklung des menschlichen Gehirns

Das fetale Gehirn entwickelt sich aus der Grundlage eines kleinen Zellverbandes, dem Ektoderm, und bildet innerhalb kürzester Zeit ein gigantisches Netzwerk aus Nervenzellen und Verknüpfungen. Es entsteht, genauso wie das Rückenmark, aus dem Neuralrohr, welches sich aus dem Ektoderm (Keimblatt) und über die Vorstufe der Neuralplatte im Laufe der Neurulation bildet. Dies beginnt bereits ab dem 18. Tag nach der Konzeption. Ab dem 24. Tag kann man in einem Abschnitt des Neuralrohres drei sogenannte Hirnbläschen erkennen, welche sich im weiteren Verlauf zum Prosencephalon (Vorderhirn), Mesencephalon (Mittelhirn) und Rhombencephalon (Rautenhirn) ausbilden. Weiterhin bilden sich aus dem Prosencephalon noch das Diencephalon (Zwischenhirn) sowie das Telencephalon (Endhirn) (Kiuchi, Nagata, Ikeno, & Terakawa, 2000; Moore, Persaud, & Torchia, 2013) (siehe Abbildung 1).

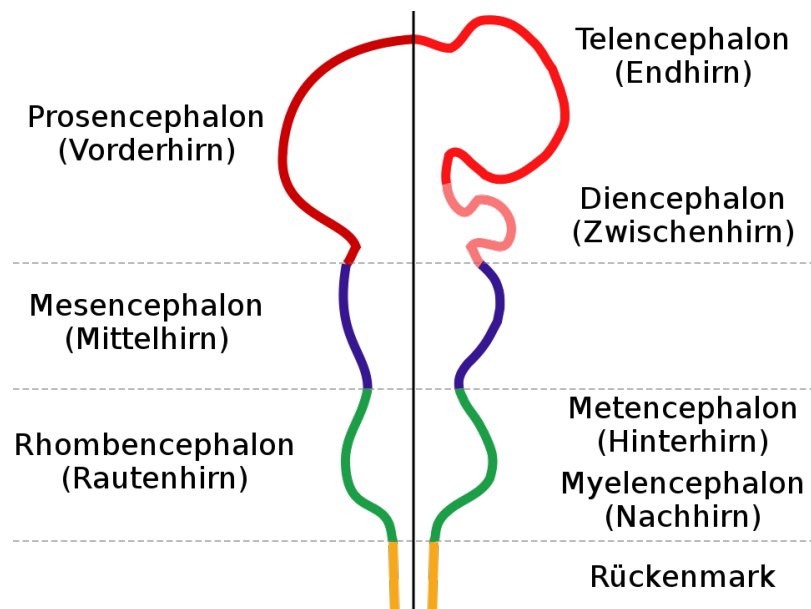


Abbildung 1: Embryogenese des Gehirns (Quelle: Von I, Nrets, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2527541>), (I, [Nrets](https://commons.wikimedia.org/wiki/User:Nrets), [EmbryonicBrain](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EmbryonicBrain.svg), [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode))

Bereits nach sechs Wochen sind erste Anlagen für Hirnabschnitte, wie beispielsweise Anlagen der Großhirnrinde und des Kleinhirnes, ausgebildet. Nach drei Monaten sind diese Hirnstrukturen gut ausgereift, die Oberfläche der Endhirnhemisphären ist allerdings noch glatt. Die Entwicklung der Gyri und Sulci des zerebralen Kortex schreitet von der 14. bis zur 38. Woche stetig fort (Moore et al., 2013).

Funktionell entwickelt sich das Gehirn durch ein komplexes Zusammenspiel von Auf- und Abbau sowie Vernetzungsprozessen. Dabei kommt es, wie von Herschkowitz (1988) beschrieben, zu acht elementaren Schritten bestehend aus neuronaler Induktion, Proliferation der Neuroblasten, Einwanderung von Neuronen, selektiver Anhäufung von Neuronen, neuronaler Differenzierung und Anpassung, Absterben von Neuronen, Vernichtung von gebildeten Synapsen und schlussendlich der Myelinisierung.

Ein wichtiger Bestandteil der funktionellen Gehirnentwicklung ist die neuronale Plastizität. Das Gehirn passt sich ständig neuen Reizen und Umwelteinflüssen an und organisiert sich um, ohne seine Anatomie dabei zu verändern. Dies geschieht nicht nur durch Umwelteinflüsse, sondern auch durch Lernprozesse, in dem immer wieder ein Stimulus geliefert wird. Die Fähigkeit zur neuronalen Plastizität nimmt im Laufe des Lebens ab und ist im Fetus am stärksten ausgeprägt. Sie entsteht durch vermehrte präsynaptische Transmitterausschüttungen oder durch einen vermehrten Einbau von Rezeptoren in die postsynaptische Membran.

Im Laufe der Hirnentwicklung werden sogenannte sensible Phasen beschrieben. In diesen kurzen sensiblen Phasen zeichnet sich das fetale Gehirn besonders gut durch eine vermehrte Aktivität hinsichtlich neuer Verknüpfungen aus (Knudsen, 2004). Laut Knudsen (2004) kann das fetale Hirn vermehrt auf Umwelteinflüsse reagieren und auf der Grundlage von Erfahrungen neuronale Verschaltungen verarbeiten. Dies geschieht durch eine Reorganisation vorhandener Synapsen, welche im betroffenen Hirnareal stabilisiert und auch teilweise reduziert werden.

Die Entwicklung des fetalen Gehirnes ist komplex und wird durch Umweltfaktoren beeinflusst (beispielsweise Stress oder Rauschmittelkonsum der Mutter), das Wissen über diese bereits im Uterus stattfindende Entwicklung ist daher eine wichtige Grundvoraussetzung für die pränatale Diagnostik (Linderkamp, Janus, Linder, & Skoruppa, 2009). Bis heute weiß man wesentlich mehr über die anatomische als über die funktionelle Entwicklung des fetalen Hirnes. Dies ist darin begründet, dass man durch die Gegebenheiten im mütterlichen Abdomen nicht so leicht Untersuchungen am fetalen Gehirn durchführen kann.

1.2. Entwicklung des auditorischen Systems

Die Entwicklung des auditorischen Systems beinhaltet die Entwicklung von Außenohr, Mittelohr, Innenohr und der zentralen Hörbahn. Alle drei Teile der Ohrentwicklung stammen aus unterschiedlichen Keimblättern, was ein komplexes Zusammenspiel von Reifung und Verknüpfung mit sich bringt.

Die Reifung des Innenohres beginnt bereits ab der dritten Schwangerschaftswoche (SSW) mit der Ausbildung der Ohrplakoden aus dem Ektoderm, welche sich schrittweise nach innen einstülpen und die Ohrbläschen bilden (siehe Abbildung 2). Der, aus den Ohrbläschen entstandene, Ductus endolymphaticus teilt sich in der fünften SSW in zwei Teile, woraus ein Teil den Vestibularapparat und der andere Teil den Hörapparat, also die Cochlea, bildet. Die Cochlea reift weiter und nimmt bereits in der zehnten SSW fast ihre endgültige, adulte Form an. Ab der zehnten Woche beginnt auch die Differenzierung des Corti-Organes mit der Ausbildung von Rezeptor- und Stützzellen (Peck, 1994).

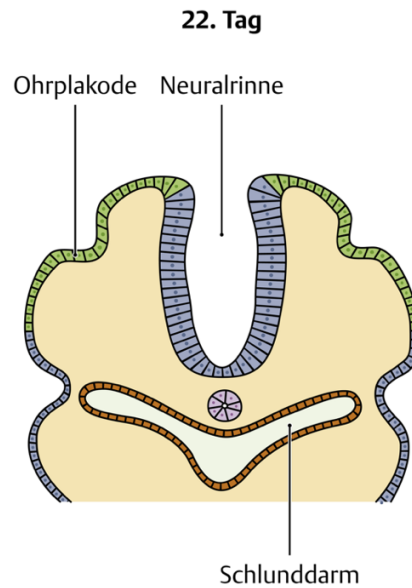


Abbildung 2: Entwicklung der Ohrplakoden (Quelle: nach Sadler, Medizinische Embryologie, Thieme, 2008)

Für den Hörvorgang elementar ist die Entwicklung des nervalen Systems und des Nervus vestibulocochlearis, welcher später die Reize zum Gehirn weiterleitet. Aus den Ohrbläschen entstehen in der vierten SSW Ganglienzellen des N. vestibulocochlearis, welcher sich dann in die geschwungene Cochlea einschmiegt. Nach zwei Monaten beginnt zentral auch die Ausbildung der Gyri und Sulci im Cortex, welcher nach sieben Monaten vollständig ausgereift ist und somit alle Zellen, sowie alle sechs Schichten der Großhirnrinde vorhanden sind. Die zentrale Hörbahn ist schon vor dem Einsetzen der Cochleafunktion funktionsfähig. Die Myelinisierung der Projektionsfasern der zentralen Hörbahn dauert allerdings etwas länger und zieht sich bis zum vierten Lebensjahr fort (Peck, 1994). Die synaptischen Verbindungen zur zentralen Hörbahn sind etwa nach sechs Monaten abgeschlossen und ab diesem Zeitpunkt findet nur noch eine Verknüpfung der Cochlea mit den peripheren Nerven statt (Lavigne-Rebillard & Pujol, 1988).

Damit der Hörvorgang und somit die Verschaltung zwischen Cochlea und zentraler Hörbahn stattfinden kann, sind eine Reihe an Bedingungen

erforderlich, so zum Beispiel die Ausreifung aller Sinneszellen, Ganglienzellen und Synapsen, die Verbindung zwischen Haarzellen und Tektorialmembran und die Bildung von Räumen rund um das Corti-Organ (Peck, 1994).

Während sich die Entwicklung des Innenohres durch Invagination auszeichnet, kommt es beim Mittelohr zur Ausstülpung des entodermalen Recessus tubotympanicus, der das Cavum tympani (primitive Paukenhöhle) und die Tuba auditiva bildet. Die Gehörknöchelchen sind zunächst von Mesenchym umgeben, welches sich nach und nach löst, damit diese von Entoderm der Paukenhöhle überzogen werden können. In der zehnten SSW haben die Gehörknöchelchen dann ihre Form angenommen und in der 15. SSW beginnt deren Verknöcherung. Das Trommelfell entsteht aus drei Schichten (Ektoderm, Mesoderm, Entoderm) und wächst bis zur vollendeten Form in der 19. SSW (Peck, 1994).

Die Ohrmuschel entwickelt sich langsam ab der vierten SSW, sie ist am 37. Tag schon wohl geformt, ihre endgültige Form nimmt die Ohrmuschel aber erst nach dem neunten Lebensjahr an (Peck, 1994).

Die kognitive Funktion Geräusche zu erkennen ist bei Feten bereits ausgeprägt und nötig, um Sprache zu lernen und zu verstehen (van Heteren, Boekkooi, Jongma, & Nijhuis, 2001). Feten reagieren im Uterus auf akustische Stimulation mit charakteristischen Verhaltensänderungen, Herzsignalen und evozierten Hirnantworten (Preissl, 2005).

Hepper and Shahidullah (1994) zeigten in einer Stimulationsstudie die Empfänglichkeit der Feten im Laufe der fetalen Hirnentwicklung auf Tonstimulationen zwischen 100 und 3000 Hz. Eine Reaktion auf Tonstimuli in höheren Frequenzbereichen zwischen 1000-3000 Hz wurde nur bei den Feten ab der 33. SSW gefunden, bei Feten ab der 27. SSW zeigten sich bereits zu 96 % Reaktionen (in Form von fetalen Bewegung unter Ultraschallkontrolle) auf Frequenzen von 200 Hz und 500 Hz. Somit zeigten Hepper and Shahidullah (1994), dass das auditorische System von Feten im Laufe der Entwicklung

sensitiver wird und auf höhere Frequenzen mit höherem Gestationsalter besser reagiert werden kann.

Dass Feten ab der 36. SSW bereits Stimmen, Silben und Musik erkennen können, zeigten Lecanuet, Graniere-Deferre, Jacquet, and DeCasper (2000) in ihrer Studie.

1.3. Akustisch evozierte Potentiale (AER)

Akustisch evozierte Potentiale (AEP)/ auditory evoked responses (AER) sind elektrische Veränderungen und Schwankungen der abgeleiteten Hirnpotentiale, welche durch ein Reizereignis, einen sogenannten Stimulus, ausgelöst werden. Der ausgelöste Reiz wird im Innenohr, der Hörbahn und schließlich im zentralen Hörzentrum des Hirnes synchronisiert und kann so als Potentialschwankung abgeleitet werden. Diese AER leitet man heute durch Elektroenzephalographie (EEG) oder durch Magnetoenzephalographie (MEG) ab.

AER können nützlich bei der Testung zur Bewertung von fetalem Wohlbefinden sein und das funktionelle Wachstum des auditorischen Systems im Laufe der fetalen Entwicklung kann ebenfalls untersucht werden.

Diese funktionelle Bedeutung der intrauterinen Entwicklung ist ein wichtiger Marker für eine normale Entwicklung und Reifung des Gehirns.

Für Patienten, mit einem höheren Risiko für Hirnanomalien, kann die Untersuchung der Entwicklung des auditorischen Systems mittels MEG eine wichtige Untersuchungsmethode darstellen. Daher wird die Methode zur Ermittlung von AER mittels der fetalen Magnetoenzephalographie (fMEG) schon seit 1985 stetig weiterentwickelt.

Die erste Veröffentlichung zur erfolgreichen Aufzeichnung von akustisch evozierten Potentialen mithilfe der fMEG-Messmethode stammt von Blum, Saling, and Bauer (1985), ihnen gelang es mittels Einkanal-

Neuromagnetometer die fetale Gehirnaktivität in späten Schwangerschaftswochen anhand von AER zu erfassen.

Weitere Studien zur Detektion von AER mittels fMEG wurden von Eswaran et al. (2000), Wakai, Leuthold, and Martin (1996), Schleussner et al. (2001) durchgeführt. Probleme zeigten sich bei der Positionierung der Sensoren für den fetalen Kopf auf dem Abdomen der Mutter (Eswaran et al., 2000). Wakai et al. (1996) beschrieben Detektionsraten von AER bei 28 % der Probandinnen.

Zur Verbesserung der Messmethode fanden weitere Studien mit Mehr-Kanal-Neuromagnetsystemen von Lengle, Chen, and Wakai (2001), U. Schneider, Schleussner, Haueisen, Nowak, and Seewald (2001) und Zappasodi et al. (2001) statt. Hierbei ergaben sich Detektionsraten von über 50 %, was zwar eine Verbesserung darstellte, jedoch noch kein befriedigendes Ergebnis war.

Um das Signal-zu-Rausch Verhältnis und die Detektionsraten weiter zu verbessern verwendeten Eswaran, Preissl, et al. (2002) erstmals ein 151-Kanal-MEG namens SARA (SQUID Array für Reproductive Assessment), welches speziell für fetale Messungen konstruiert war und eine speziell an das gravide Abdomen angepasste Sensorenschale verfügte. Dabei konnten Detektionsraten von über 80 % erzielt werden.

Wichtige Einflussparameter auf die Ermittlung von AER sind die Größe der Feten und das Gestationsalter. Gross et al. (1999) fanden einen signifikanten Unterschied bei den Latenzen der AER zwischen normotrophen Feten ($112,88 \pm 18,4\text{ms}$) und den hypotrophen Feten ($130,9 \pm 18,5\text{ms}$).

Holst et al. (2005), Lengle et al. (2001) und U. Schneider et al. (2001) zeigten, dass, bedingt durch die funktionelle Hirnentwicklung, die Latenz der AER mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt.

In neueren Studien am fMEG-Zentrum in Tübingen wurde der Einfluss der auditorischen Stimulation auf die Verteilung der fetalen Verhaltensstadien untersucht und beobachtet, dass diese Stimulation zu aktiveren

Verhaltensstadien führt und in aktiven Verhaltensstadien kürzere AER-Latenzen auftraten als in passiven Stadien (Kiefer-Schmidt et al., 2013).

1.4. Entwicklung des visuellen Systems

Die Entwicklung des visuellen Systems und somit der Fähigkeit zur Wahrnehmung von visuellen Reizen setzt die Entwicklung der Augen als Sinnesorgane voraus. Die verschiedenen Anteile dieser Sinnesorgane entstehen aus dem Neuroektoderm, dem Oberflächenektoderm des Kopfes und aus dem Kopfmesenchym (Moore et al., 2013). Der Beginn erster Entwicklungsschritte ist circa vier Wochen nach der Konzeption und setzt sich kontinuierlich bis nach der Geburt fort. Im Augenblick der Geburt ist die Myelinisierung der Nerven und somit auch die des Sehnervs (Nervus opticus) nicht gänzlich abgeschlossen, weshalb Neugeborene bis zur zehnten Lebenswoche noch nicht vollständig scharf sehen können (Moore et al., 2013).

Bereits 30 Tage nach der Konzeption entwickeln sich die sogenannten Augenbläschen (optische Vesikel), welche aus dem Neuralrohr hervorgehen (siehe Abbildung 3). Aus diesen Augenbläschen entwickelt sich im Verlauf der Augenbecher, in welchem die Netzhaut (Retina) mit ihren Photorezeptorzellen, die für das menschliche Sehen unabdingbar sind, reift.

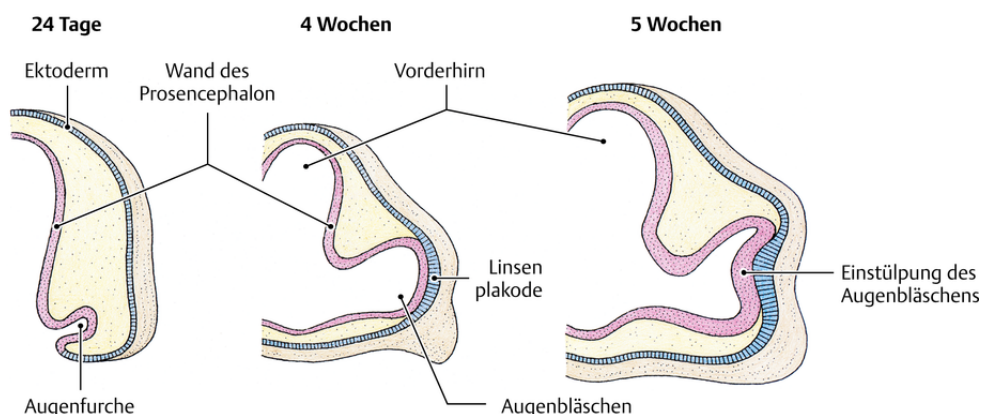


Abbildung 3: Entstehung von Augenbläschen und Linsenplakode (Quelle: aus Ulfig, Kurzlehrbuch Embryologie, Thieme, 2015)

Während die Reifung der Retina bereits in der achten bis 17. Woche stattfindet, ist die Entwicklung der Photorezeptorzellen erst wenige Monate nach der Geburt beendet (Fulford et al., 2003). Außerdem bildet sich aus dem Stiel des Augenbechers ab der siebten SSW der Nervus opticus (Sehnerv), in dessen Zentrum die Arteria centralis retinae einwächst, welche für die Gefäßversorgung der Retina zuständig ist (Bommas-Ebert U., 2011) (siehe Abbildung 4).

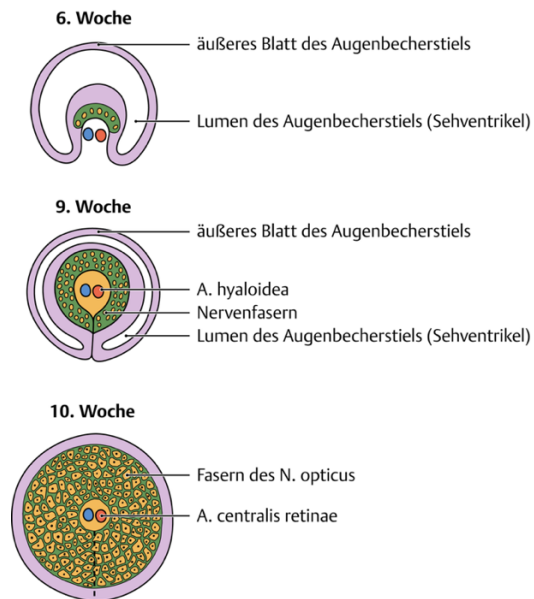


Abbildung 4: Entwicklung vom Augenstielbecher zum Nervus opticus, (Quelle: aus Sadler, Taschenlehrbuch Embryologie, Thieme, 2014)

Die Augenlider können sich ab der 20. bis 22. Woche öffnen, zum Schutz vor dem Erreichen des eintreffenden Lichts auf der Retina geschieht dies anfänglich meist nur für jeweils einen kurzen Augenblick (Fulford et al., 2003).

Johnson (2002) beschrieb, dass es vier kortikale Verbindungen gibt, welche für das menschliche Sehen verantwortlich sind. Zu diesen gehört die Vernetzung der Retina mit den Colliculi superiores der Vierhügelplatte (Steuerung der Augenbewegungen), die Verbindung der Colliculi superiores zum primär visuellen Kortex und des mittleren Bereiches des Temporallappens, eine kortikale Verbindung des frontalen Augenfeldes (prämotorischer Kortex der Großhirnrinde zur Steuerung der Augenbewegung) und letztlich eine

Verbindung zu den Basalganglien, welche ebenfalls Bewegungsabläufe (Augenbewegungen) koordinieren (Johnson, 2002).

Es ist bekannt, dass die funktionelle Entwicklung des visuellen Systems in verschiedenen Bereichen des Gehirnes parallel stattfindet. Eine Studie von Fulford et al. (2003) zeigte, dass sich vor allem im frontalen Kortex Aktivitäten nach einer Stimulation des visuellen Systems nachweisen lassen.

Auch bei der visuellen Stimulation kann man eine Änderung des fetalen Verhaltens und der Herzrate, sowie evozierte Hirnantworten beobachten (Kiuchi et al., 2000). Dies deutet darauf hin, dass auch das visuelle System bereits vor der Geburt funktionsfähig ist (Woods & Plessinger, 1986).

1.5. Visuell evozierte Potentiale (VER)

Visuell evozierte Potentiale (VEP)/ visual evoked responses (VER) sind elektrische Veränderungen und Schwankungen der abgeleiteten Hirnpotentiale, welche durch ein Reizereignis auf die Retina, also einen Lichtstimulus, ausgelöst werden. Die elektrischen Potentialschwankungen kann man mittels EEG oder MEG im Bereich der Sehrinde am Kopf ableiten. Gemessen werden hierbei die Latenzzeiten und die Amplitudenhöhe der ausgelösten VER.

Die funktionelle Entwicklung des fetalen Hirnes findet während der Gestation in verschiedenen Bereichen des Kortex statt, vor allem aber im primären Kortex konnte man eine funktionelle Entwicklung des visuellen Systems finden, welches schon vor Geburt funktionsfähig ist (Eswaran, Lowery, Wilson, Murphy, & Preissl, 2004). VER können wertvolle Marker zur Untersuchung von fetalem Wohlbefinden sein und sind einsetzbar in der Bewertung der funktionellen Entwicklung des visuellen Systems und der Hirnfunktion.

Die funktionelle Entwicklung dient als Merkmal für eine normale Entwicklung und Reifung des Gehirnes und kann bei Patienten mit einem größeren Risiko für Hirnanomalien, durch die Untersuchung des visuellen Systems mittels MEG,

eine hilfreiche diagnostische Maßnahme darstellen. Die Methode zur Ermittlung von VER mit dem fMEG wird daher seit 2002 stetig angewendet.

Um diese funktionelle Entwicklung des visuellen Systems genauer zu untersuchen, haben zahlreiche Studien an Tieren und Neugeborenen die Anwendbarkeit von VER gezeigt. Woods and Plessinger (1986) zeigten erstmals an fetalen Lämmern, dass fetal visuell evozierte Potentiale in der normalen visuellen Entwicklung im Uterus mittels EEG messbar sind und, dass diese Untersuchungsmethode eine Chance auf das Detektieren von unerwünschten perinatalen Ereignissen darstellen kann. Andere Studien untersuchten ebenfalls durch EEG-Aufzeichnungen (Birch & O'Connor, 2001), (Hrbek & Mares, 1964), (Shepherd, Saunders, McCulloch, & Dutton, 1999), (Taylor, Menzies, MacMillan, & Whyte, 1987) und MEG-Aufzeichnungen (Schleussner et al., 2001) erfolgreich VER an Neugeborenen.

Birch and O'Connor (2001) beschrieben die kortikale Antwort auf Flash- Stimuli als eine komplexe Wellenform mit mehreren negativen und positiven Peaks, bei Neugeborenen im Alter von 26 Wochen wurden einzelne, lange negative Peaks gefunden, während bei den Neugeborenen über 36 Wochen auch positive Peaks zu beobachten waren.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Latenzen der VER an Neugeborenen mit zunehmendem Alter kürzer werden, was auf die fortlaufende Reifung des visuellen Systems hindeutet (Hrbek & Mares, 1964), (Shepherd et al., 1999).

Mittels fMEG ist es erfolgreich möglich die funktionelle Hirnentwicklung anhand einer nicht-invasivem Methode an Feten zu untersuchen. Erste fMEG-Aufzeichnungen mit visueller Stimulation anhand von 33 ms andauernden Blitzen, ergaben Detektionsraten von 40 % (Eswaran, Wilson, et al., 2002). Da im jüngeren Gestationsalter die Myelinisierung der Neuronen noch nicht so weit fortgeschritten ist, verwendeten Eswaran et al. (2004) in einer weiteren Studie eine Blitzdauer von 100 ms und 500 ms. Die erfolgreiche Modifikation führte zu Detektionsraten von über 60 % bei den Feten von der 28. bis zur 36. SSW. Eine Ausnahme stellten die Feten von der 36. bis 40. SSW mit 28 % dar, was auf

das Eindringen des Kopfes in das mütterliche Becken zurück zu führen war (Eswaran et al., 2004).

Die Detektionsraten konnten durch Modifikationen auf 89 % gesteigert werden (McCubbin et al., 2006).

Die Latenzen der VER geben Aufschluss über den Grad der Myelinisierung, Synaptogenese und der neuronalen Reifung der Sehrinde, eine erhöhte Myelinisierung führt zu einer höheren Nervenleitgeschwindigkeit und somit zu kürzeren Latenzen (Eswaran et al., 2004).

Matuz et al. (2012) beschrieben in ihrer Studie, dass es aufgrund von wiederkehrenden visuellen Reizen zu einer Gewöhnung und somit teilweise zu einer Abnahme der Amplituden der VER kommen kann.

Dass ein visueller Reiz auch Einfluss auf das Verhaltensstadium, in Sinne einer vermehrten Aktivität und höheren Herzfrequenz, der Feten im Uterus haben kann, zeigten Kiuchi et al. (2000) in einer Studie.

1.6. Fetale Magnetoenzephalographie (fMEG)

Um eine Aktivität von Gehirnzellen nachzuweisen, kann man elektrisch-erzeugte Ströme nicht-invasiv an der Kopfhaut ableiten, dies findet bei der Elektroenzephalographie (EEG) Anwendung. Eine zweite Möglichkeit zur nicht-invasiven Ableitung, ist die Messung der Magnetfelder, welche ebenfalls durch diese elektrischen Ströme erzeugt werden. Diese Magnetfelder werden durch die Methodik der Magnetoenzephalographie (MEG) abgeleitet.

Zahlreiche Untersuchungen an Kleinkindern, Frühgeborenen und Tieren fanden seit den 90er Jahren statt. Durch die Abschirmung des Gehirnes im mütterlichen Abdomen ist die Beurteilung von Signalen bei Feten wesentlich schwieriger. Erste fetale Ableitungen fanden daher mittels EEG an Schafen statt (Szeto, Cheng, Wu, & Soong, 1994), diese invasive Methode ist allerdings für menschliche Feten ein zu großes Risiko.

Ein großer Vorteil der MEG-Technik im Gegensatz zur EEG-Technik ist, dass magnetische Felder kaum durch Körpergewebe und Knochen verzerrt und abgeschwächt werden, weshalb sie gut am mütterlichen Abdomen abgeleitet werden können.

Erste fetale Hirnaktivitäten in Form von evozierten Potentialen wurden von Blum et al. (1985) an einem MEG-Gerät für Erwachsene aufgezeichnet. Eine Arbeitsgruppe in Little Rock (Arkansas, USA) entwickelte im Jahr 2000 erstmalig ein spezielles MEG nur für fetale und neonatale Messaufzeichnungen. Dieses Gerät Namens SARA (Squid Array for Reproductive Assessment) beinhaltet 151-SQUID-Sensoren und ist speziell auf die Messung von schwangeren Probandinnen ausgelegt (Eswaran, Lowery, Wilson, Murphy, & Preissl, 2005). Eine Weiterentwicklung ist das weltweit zweite Gerät zur Messung von fetalen Herz- und Hirnaktivitäten über Magnetoenzephalographie. Dieses steht im fMEG-Zentrum der Universität in Tübingen und hat 156 SQUID-Sensoren.

Die funktionelle Hirnentwicklung der Feten wird anhand von AER (Eswaran, Preissl, et al., 2002) und VER (Eswaran, Wilson, et al., 2002) untersucht, auch spontane fetale Hirnantworten können mittels fMEG beobachtet werden (Preissl, Lowery, & Eswaran, 2004).

Govindan et al. (2007) legten ein Augenmerk auf fetale Herzfrequenzänderungen bei Hoch- und Niedrigrisiko- Erkrankungen, Kiefer et al. (2008) verglichen AER zwischen gesunden und IUGR-Feten (intrauterine growth restriction), Sheridan et al. (2008) zeigten eine stattfindende Habituation bei fetalen Hirnantworten und Brandle et al. (2015) untersuchte Herzratenvariabilitätsparameter (HRV) mittels fMEG.

Auch höhere kortikale Funktionen, wie dem Unterscheiden von akustischen Informationen mittels Mismatch-Antwort (MMR) und der Verarbeitung von schnell repräsentierten akustischen Reizen mittels schneller temporaler Verarbeitung (RTP) wurden in fMEG-Studien angewendet (Draganova et al.,

2005), (Draganova, Eswaran, Murphy, Lowery, & Preissl, 2007), (C. Sheridan et al., 2010).

Zusammenfassend reichen die bisherigen fMEG-Studien von der Durchführung grundlegender Stimulus-Response-Studien und der Erfassung der spontanen Hirnaktivität bis hin zur Untersuchung höherer kognitiver Funktionen (Sheridan, Matuz, Draganova, Eswaran, & Preissl, 2010).

1.7. Fetale Verhaltensstadien nach Nijhuis

Im Verlauf der Fetalperiode kann man schon ab der 16. SSW fetale Bewegungen beobachten, diese setzen sich täglichen Schwankungen aus, bis zur 26. SSW dauern ruhigere Intervalle nicht länger als fünf Minuten, während ab diesem Zeitpunkt die Aktivitätsphasen stetig zunehmen und in der 36. SSW fetale Verhaltenszustände gut unterschieden werden können (Pillai & James, 1990c).

Nijhuis, Prechtel, Martin, and Bots (1982) beschrieben erstmals vier unterschiedliche fetale Verhaltensstadien, welche sie durch Ultraschalluntersuchungen und mittels Cardiotokographie (CTG) an Feten beobachteten. Unterschieden werden bei den Feten über der 32. SSW die Stadien 1F (ruhig schlafend), 2F (aktiv schlafend), 3F (ruhig wach) und 4F (aktiv wach). Eine Ausnahme wird geltend bei den Feten ab der 23. bis einschließlich der 32. SSW, hier unterscheidet man nur zwischen den Stadien aktiv und passiv (Pillai & James, 1990b). Zwischen den vier Stadien wurde aufgrund von fetalen Augenbewegungen, somatischen Bewegungen und Herzfrequenzmustern unterschieden. Weitere Studien von Pillai und Kollegen bestätigten die Beobachtungen von Nijhuis und beschrieben die vier Verhaltensstadien genauer. Das Stadium 1F ist durch keine Augenbewegungen, keine somatischen Bewegungen und einem Herzfrequenzmuster mit geringer Grundvariabilität definiert, im Stadium 2F finden sich kontinuierliche Augenbewegungen, häufige somatische

Bewegungen und eine breite Basisvariabilität mit Beschleunigungen, das Stadium 4F ist gekennzeichnet durch kontinuierliche Augenbewegungen, kontinuierliche somatische Bewegungen und einer anhaltenden Tachykardie (Pillai & James, 1990a). Ein Stadium 3F konnte von Pillai nicht beobachtet werden.

Die zuverlässige Detektion der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis erfolgt erst ab der 32. SSW durch eine fortschreitende Synchronisation der Herzratenparameter und der fetalen Bewegungen (U. Schneider et al., 2008).

Auch anhand von fMEG-Messaufzeichnungen ist es möglich die fetalen Verhaltensstadien zu bestimmen. Hierfür werden fetale Körperbewegungen in Aktogrammen dargestellt und mit dem Auftreten von Beschleunigungen der fetalen Herzfrequenz in Kardiogrammen visuell verglichen (Govindan et al., 2011) (siehe Abbildung 5).

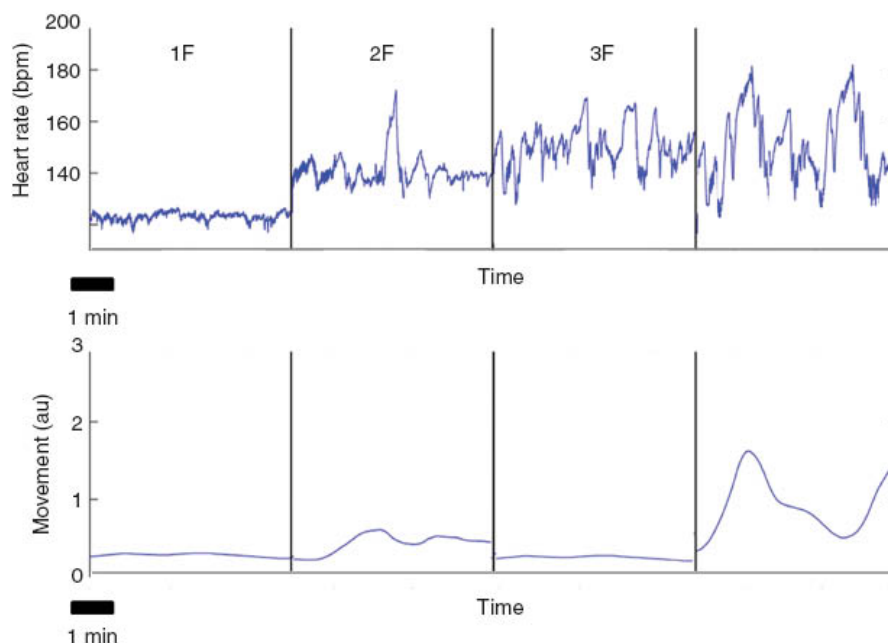


Abbildung 5: Aktokardiogramm exemplarisch für die fetalen Verhaltensstadien 1F- 4F, (Quelle: Alessandra Sonanini, „Fetal behavioral states are stable over daytime- evidence by longitudinal and cross-sectional fetal biomagnetic recordings“, Journal of Perinatal Medicine, Band 41, De Gruyter, 2013)

Die aktuellen Kriterien für die Auswertung der durch fMEG-Aufzeichnungen erstellten Kardiogramme sind die Bandbreiten (Oszillationen) der Herzfrequenz und deren Beschleunigungen (Akzelerationen) von der Grundlinie (Baseline). Beim Aktogramm zählen die Häufigkeiten des Auftretens und das Ausmaß der fetalen Bewegungen.

Diese Kriterien für die Auswertung der Ruhe- und Aktivitätsstadien der Feten unter der 32. SSW werden wie folgend definiert:

Aktives Stadium: Schwingungsbereite über ± 5 bpm, ungleichmäßige Grundlinie mit variablen Bewegungen, Beschleunigungen häufig und ungleichmäßig, Bewegungen regulär und gleichmäßig.

Passives Stadium: Schwingungsbreite unter ± 5 bpm, stabile Grundlinie mit geringer Bewegung, Beschleunigungen selten und isoliert, Bewegungen sporadisch und kurz.

Die Kriterien für die Schlaf- und Wachzustände der Feten über der 32. Schwangerschaftswochen lauten wie folgt:

1F- Ruhiges Schlafstadium: Schwingungsbreite unter ± 5 bpm, Grundlinie stabil und erreicht 160 bpm nicht, Beschleunigungen selten und isoliert, Bewegungen sporadisch und kurz.

2F- Aktives Schlafstadium: Schwingungsbreite über ± 5 bpm, Grundlinie variabel und erreicht 160 bpm nicht, Beschleunigungen regulär, gleichmäßig und können 160 bpm erreichen, Bewegungen regulär und gleichmäßig.

3F- Ruhiges Wachstadium: Schwingungsbreite über ± 5 bpm, Grundlinie stabil und erreicht 160 bpm nicht, keine Beschleunigungen, keine Bewegungen.

4F- Aktives Wachstadium: Schwingungsbreite über ± 10 bpm, Grundlinie erreicht 160 bpm, Beschleunigungen kontinuierlich, verlängert, über 30 bpm groß und erreicht 160 bpm, Bewegungen durchgängig und kräftig.

1.8. Fragestellung und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit stellt eine klinisch-experimentelle Grundlagenstudie dar, welche mithilfe der fetalen Magnetoenzephalographie (fMEG) an der Eberhardt-Karls-Universität in Tübingen durchgeführt wurde.

Fetale Magnetoenzephalographie erlaubt die Untersuchung fetaler Hirnreaktionen auf Stimulation, sowie die Untersuchung von vier fetalen Verhaltensstadien (aktiv/ passiv/ wach/ schlafend) mittels Detektion fetaler Bewegungen und Herzratenvariabilität.

Ziel der Studie war es zum einen zu untersuchen, ob die Stimulationsart (Licht oder Ton) einen Einfluss auf die Verhaltensstadien hat. Weiterhin wurde geprüft, ob sich Latenzen und Amplituden akustisch evozierter Hirnpotentiale (AER) und visuell evozierter Hirnpotentiale (VER) unterscheiden. Schlussendlich wurde beobachtet, ob die fetalen Verhaltensstadien einen Einfluss auf Latenzen und Amplituden der Hirnpotentiale haben. Die Studie basiert auf 30-minütigen Messungen von eutrophen Feten, jeweils zehn Minuten mit Ton- und Lichtstimulation und zehn Minuten ohne Stimulation.

In einer vorherigen Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013) wurde bereits der Zusammenhang zwischen den fetalen Verhaltensstadien und der Latenzzeit von akustisch evozierten Potentialen untersucht. Erste Ergebnisse schließen darauf, dass die Tonstimulation das fetale Verhaltensstadium beeinflusst und somit auch die Schnelligkeit der Hirnantworten. Dies würde eine Verzerrung der Ergebnisse bei fMEG-Studien darstellen. Des Weiteren kommt es bei der Tonstimulation durch das mütterliche Abdomen zur Abschwächung der Tonlautstärke. Bei der Lichtstimulation kommt es zwar auch zur Abschwächung des Lichtstrahles durch das Abdomen, jedoch wird im Vergleich zur Tonstimulation die Mutter nicht beeinflusst, da das Lichtsignal direkt vor dem Abdomen abgegeben wird. In der vorliegenden Studie soll nun auch die Lichtstimulation diesbezüglich untersucht werden, um zu überprüfen, ob diese eine neutralere Stimulationsart darstellt oder, ob beide Stimulationsarten vergleichbar sind.

Die Auswertung der AER und VER wird ebenfalls in Studien zur Untersuchung der funktionellen Hirnaktivität bei wachstumsretardierten Feten (IUGR) im Vergleich zu eutrophen Feten verwendet. Morin et al. (2015) zeigten, dass es unter Lichtstimulation zu verzögerten Latenzen bei den IUGR-Feten kommt. Bisher wurde jedoch nicht untersucht, ob es einen unterschiedlichen Effekt der beiden Stimulationsarten auf Latenzen und Amplituden der Hirnantworten gibt und ob die Stimulationsart selbst oder das Verhaltensstadium einen Einfluss auf die Hirnantworten haben.

Außerdem werden Ton- und Lichtstimulation direkt verglichen, um einen Hinweis darauf zu bekommen, ob AER und VER in fMEG-Studien vergleichbar angewendet und im klinischen Alltag etabliert werden können.

Folgende Hypothesen sollen untersucht werden:

- 1) Bei Feten unter Ton- und Lichtstimulation sind signifikant häufiger aktive Verhaltensstadien zu finden, als bei Spontanmessungen.
- 2) Es besteht kein Unterschied der Latenzen und der Amplituden zwischen Ton- und Licht- evozierten Potentialen.
- 3) Die Latenzen der evozierten Hirnpotentiale unter Ton- und Lichtstimulation treten signifikant früher auf und die Amplituden sind signifikant höher bei aktiven Verhaltensstadien, als bei passiven Verhaltensstadien.

2. Material und Methoden

2.1 Rekrutierung und Auswahl der Probandinnen

Die Probandinnen für die Studie wurden in sehr guter und enger Zusammenarbeit durch das Team am fMEG-Zentrum und durch die Ärzte an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (UFK) rekrutiert. In der Schwangerenambulanz, sowie in der pränataldiagnostischen Ambulanz der UFK wurden potentielle Probandinnen von dem ansässigen Team direkt für die Messungen am fMEG-Zentrum angesprochen. Weiterhin bestand die Möglichkeit über einen fMEG-Flyer, sowie über die Homepage des fMEG-Zentrums und der Frauenklinik auf Studien der fetalen Magnetoenzephalographie aufmerksam zu werden. Durch Rundmails über den zentralen Universitätsverteiler wurden Mitarbeiter und Studierende über laufende fMEG-Studien informiert und so ebenfalls Probandinnen gewonnen.

Alle Probandinnen der Messreihen am fMEG-Zentrum entschieden sich freiwillig zur Teilnahme und wurden im Vorfeld ausführlich über Ablauf, Zeitplan und mögliche Risiken aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 1) wurde im Vorfeld unterschrieben und am fMEG-Zentrum archiviert.

Nach Rückmeldung bei der am fMEG-Zentrum beschäftigten Hebamme und einer Terminabsprache, erfolgte eine ausgiebige Überprüfung der Probandinnen auf eine Eignung für die Messungen auf dem fMEG-Messgerät. Hierfür wurden im Rahmen eines Anamnesefragebogens (siehe Anhang 2) Ausschlusskriterien ausfindig gemacht. Für die Studien kamen nur Schwangere in Frage, welche körperlich und geistig gesund waren und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf nachweisen konnten. Schwangere mit bekannten Vorerkrankungen, welche die Entwicklung von Herz und Gehirn beeinträchtigen können, wurden direkt ausgeschlossen. Hierzu zählten beispielsweise Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), Infektionskrankheiten (Toxoplasmose) und Gestationsdiabetes (GDM). Auch bekannte Dauermedikationen und

Kurzzeitmedikationen, im Rahmen der Schwangerschaft, mit nachgewiesener Plazentagängigkeit (beispielsweise Nifedipin) wurden sorgfältig aussortiert. Selbiges gilt für bekannte chronische Grunderkrankungen und chromosomale, sowie kongenitale Anomalien. Da die Messungen in einem kleinen, geschlossenen Raum stattfinden, wurde Schwangeren mit Platzangst von einer Teilnahme abgeraten. Eine Probandin, welche Lithium während der Schwangerschaft einnahm, wurde nicht ausgeschlossen. Es werden Effekte von Lithium auf Herzfehlbildungen und ein erhöhtes Geburtsgewicht nachgesagt. Tierexperimentelle Studien mit Lithium unter Verwendung von Dosen, die mit denen des Menschen vergleichbar sind, ergaben keinerlei Auffälligkeiten bei einer Einnahme während der Schwangerschaft (Giles & Bannigan, 2006).

Um technische Störungen und Störsignale bei der Messung zu verhindern, schloss man eine Teilnahme von Probandinnen mit schwer zu entfernenden Piercings, Tattoos und sonstigen metallischen Implantaten aus.

Probandinnen für diese Studie entstammen Messungen aus den Jahren 2009 bis 2013. Im Rahmen dieser Studie kamen 73 gesunde und schwangere Probandinnen zur Messung der fetalen Magnetographie. Manche Probandinnen kamen mehrmals im Rahmen der Schwangerschaft zur Messung, für die Auswertung wurde allerdings nur jeweils ein Gestationszeitpunkt pro Probandin ausgewählt. Bei allen Schwangeren wurde eine Einlingsschwangerschaft nachgewiesen und sie erschienen zwischen der 28. und 41. SSW zu den Messungen. Die Schwangerschaftswochen wurden durch die Angabe der letzten Menstruation berechnet und bei der ersten Untersuchung im ersten Trimenon durch die sonographische Messung der Scheitel-Steiß-Länge bestätigt oder gegebenenfalls geändert. Die Schwangeren waren zwischen 23 und 41 Jahre alt, das errechnete Durchschnittsalter lag bei 32,3 Jahren (SD= 4,3) (siehe Abbildung 6). Während der Messung wurden die Probandinnen durch eine Hebamme betreut und eine ärztliche Beratung durch die Fachärzte der UFK war zu jederzeit möglich.

Die Studie beinhaltete ausschließlich Probandinnen mit unauffälligen Sonographiebefunden, sowie mit normalgewichtigen Feten innerhalb der 10.-90. Perzentile.

In das Gesamtkollektiv der Studie wurden nur Probandinnen eingeschlossen, von denen drei vollständige Datensätze mit Audio- und mit Lichtstimulation, sowie ohne Stimulation vorlagen. Unter diesen Grundvoraussetzungen wurden schließlich 49 Probandinnen der Kontrollstudie zu jeweils einem Messzeitpunkt aufgenommen und ausgewertet. Durch einen nichtauswertbaren Datensatz im Rahmen der Hirnanalyse, wurde noch eine ID aus dem Kollektiv entfernt, weshalb es schlussendlich zu 48 Probandinnen im Gesamtkollektiv kam. Im Vorfeld wurde bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen die Durchführung der Studie beantragt und genehmigt mit der Ethiknummer: 476-2008MPG1.

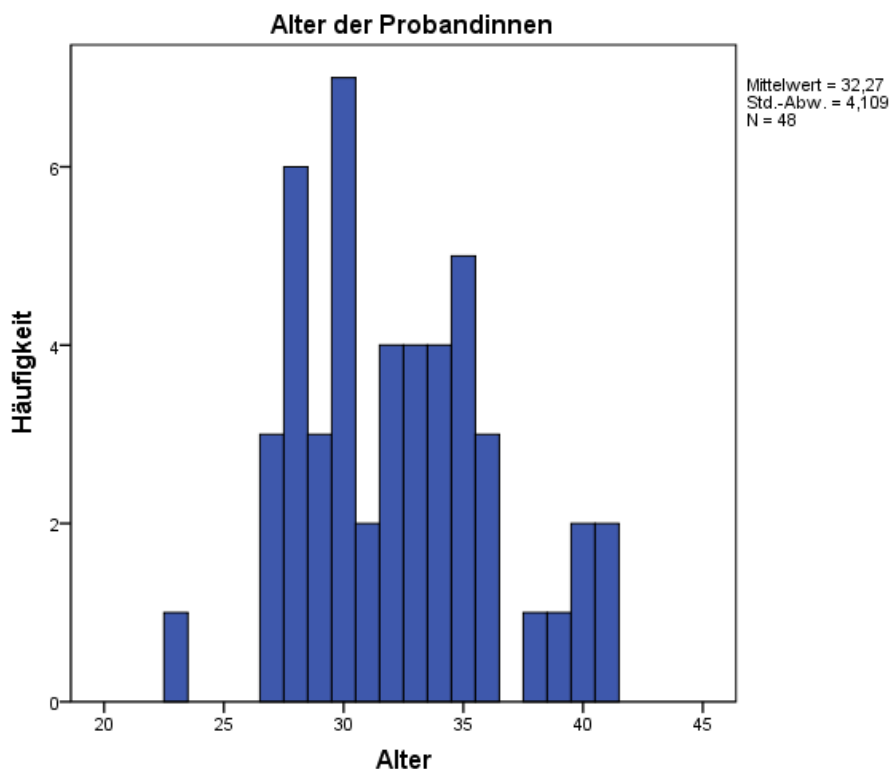


Abbildung 6: Altersverteilung der Probandinnen

2.2. Fetale Magnetoenzephalographie (fMEG)- das Messgerät

Die adulte Magnetoenzephalographie (MEG) wurde entwickelt, um nicht-invasiv Untersuchungen des Gehirns durchzuführen und auf neuronale Aktivitäten zu testen.

Das erste spezielle fMEG-Gerät für Magnetographiemessungen an Feten fand erstmals Anwendung in Amerika (Little Rock, Arkansas, USA). Dieses Gerät hat 151 Sensoren und nennt sich SARA für SQUID Array for Reproductive Assessment (VSM MedTech Ltd., Port Coquitlam, Canada). Es wurde entwickelt, um nicht-invasive Untersuchungen der Aktivität des Herzens und der neuronalen Aktivität des Gehirnes der Feten durchführen und testen zu können (Govindan et al., 2009). Das weltweit zweite Gerät zur Messung von fetalen Herz- und Hirnaktivitäten über Magnetographie steht im MEG- und fMEG-Zentrum der Universität in Tübingen und hat 156 Sensoren.

Diese SQUID-Sensoren (SQUID= Superconducting Quantum Intereference Devices) sind Gradiometer der ersten Ordnung und haben eine Basislänge von 5 cm, einen Durchmesser von 21 mm sowie einen Abstand von 2,5 cm zwischen den einzelnen Sensoren. Alle SQUID-Sensoren befinden sich in einer speziell angefertigten, konkaven Messkuhle am fMEG-Gerät, welche an die Form der Schwangerenabdomen angepasst ist und so gewährleistet, dass das gesamte Abdomen (von der Symphyse bis zum höchsten Punkt des Uterus), unabhängig vom Gestationsalter, mit Sensoren erfasst wird. Diese Schale hat eine Höhe von 45 cm, eine Breite von 33 cm und schließt somit eine Fläche von 1300 cm^2 ein. Das fMEG-Gerät ist mit flüssigem Helium gefüllt, welches die Sensoren kühlt und eine gute Ableitung der Sensoren gewährleistet. Um die Relation zwischen dem Abdomen in der Messschale und den Sensoren einwandfrei zu bestimmen, werden bei der Schwangeren über ein Gummiband drei Sensoren am Rücken angebracht und ein Sensor wird auf den Bauch, direkt über die Position des fetalen Köpfchens, geklebt. Die Relation des kindlichen Köpfchens und der Körperposition der Mutter zu den Sensoren in der Messschale wird vor und nach der Messung automatisch bestimmt. Eine

schematische Abbildung des SQUID-Sensorensystems ist in Abbildung 7 zu sehen.

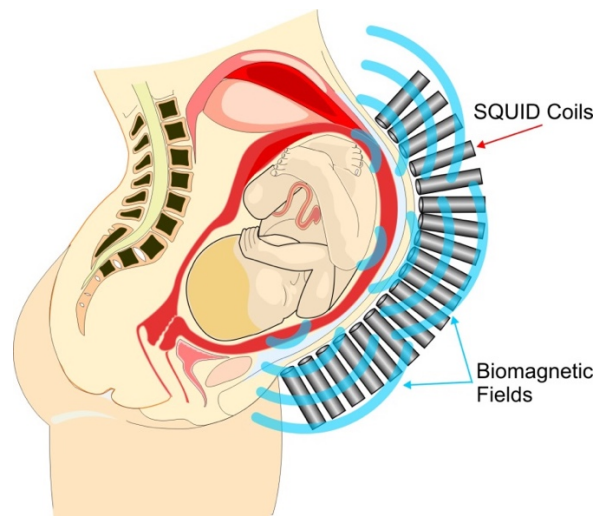


Abbildung 7: Schematische Darstellung der SQUID-Sensoren, (Quelle: f-MEG Zentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Deutschland)

Um Störungen der hochsensiblen Sensoren während der Messungen zu vermeiden, befindet sich das fMEG-Messgerät in einem kleinen, magnetisch abgeschirmten Raum (Vakuumschmelze, Hanau), welcher durch eine spezielle Tür dicht verschlossen und so von äußeren Einflüssen abgeschirmt in Betrieb genommen werden kann. Die Schwangere ist jederzeit über eine Sprechanlage mit den messenden Doktoranden verbunden und kann jederzeit ein etwaiges Unwohlsein äußern (siehe Abbildung 8). Zusätzlich befinden sich in dem Gerät 29 Referenzsensoren, welche äußere Störgeräusche erkennen und abschwächen.

Das fMEG erfasst die kleinen biomagnetischen Signale der Feten im Gehirn mittels Magnetoenzephalographie (MEG) bis in den Femtotesla-Bereich (fT, 10^{-15} tesla) und die fetalen Herzaktivitäten durch die Magnetokardiographie (MCG) bis in den Picotesla-Bereich (pT, 10^{-12} tesla). Ebenfalls detektiert werden uterine Muskelaktivitäten und Muskelbewegungen der Mutter während der Messung.



Abbildung 8: Messplatz des fMEG-Zentrums. Von links nach rechts: CD-Player, zwei Bildschirme für Messeinstellungen und Aufzeichnungsüberwachung, ein Kamerabildschirm für die Überwachung der Probandinnen während der Messung, Sprechanlage.

2.3. Messablauf einer Schwangerenmessung

2.3.1. Vorbereitung zur Messung

Die Probandinnen wurden am fMEG-Zentrum, Ottfried-Müller- Straße 47, 72076 Tübingen von einer Hebamme und einem Doktoranden oder einer studentischen Hilfskraft empfangen. Die Messungen fanden von Montag bis Freitag statt. Schon im Vorfeld wurden die Schwangeren gebeten metallfreie Kleidung zu tragen, um Störungen während der Messung zu verhindern. Alternativ wurden für alle Probandinnen metallfreie Kasaks aus der UFK bereitgehalten. Nachdem sich die Schwangeren umgezogen hatten, füllten sie einen standardisierten Anamnesebogen (siehe Anhang 2) aus, welcher persönliche Daten sowie Einzelheiten zum Verlauf der Schwangerschaft und eine Gesundheits- und Sozialanamnese beinhaltet. Der Mutterpass wurde für weitere Informationen herangezogen. Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Messablauf, mögliche Komplikationen und eine Einwilligung der Probandinnen über die Verwendung der Daten, welche ausschließlich zu

Forschungszwecken dienten. Alle Probandinnendaten wurden pseudoanonymisiert und einer Identifikationsnummer (ID) zugeteilt.

Zu Beginn führte die Hebamme bei jeder Schwangeren eine Ultraschalluntersuchung durch. Hierbei wurden die fetale Lage und die Position des Köpfchens ausfindig gemacht. Messgrößen wie der Kopf- und Bauchumfang, der biparietale und frontookzipitale Kopfdurchmesser sowie die Länge des Femurknochens wurden ebenfalls gemessen. Das aktuelle fetale Schätzwicht wurde bestimmt und mithilfe der Hadlock-Formel berechnet (Hadlock, Harrist, Sharman, Deter, & Park, 1985). Im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung wurden die Probandinnen an einen Kardiotokographen (CTG) angeschlossen und für 30 Minuten ein CTG aufgezeichnet zur Überprüfung des fetalen Wohlbefindens. Parameter wie Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck wurden ebenfalls erhoben. Alle Ergebnisse der Voruntersuchung wurden auf einem Dokumentationsbogen (siehe Anhang 3) festgeschrieben.

2.3.2. Messablauf

Nach den Vorbereitungen wurden die Schwangeren in den Messraum gebracht und auf dem Gerät positioniert. Hierbei setzten sich die Probandinnen rittlings auf einem sattelähnlichen Sitz auf das Messgerät und lehnten sich mit dem Oberkörper bequem nach vorne, damit das Abdomen in der Messschale liegt (siehe Abbildung 9). Den Kopf konnten die Probandinnen gemütlich auf einem großen Kissen ablegen und die Arme nach vorne oder unter den Kopf stützen. Zur Stabilisierung der Lage des Abdomens in der Sensorenschale wurde ein kleines Kissen unter das Gesäß gelegt. Das kleine Kissen und die Oberschenkel wurden mit einem Stoffgurt stabilisiert. Anschließend wurde der Coil (Spule) zur Detektion des kindlichen Kopfes auf dem Abdomen angebracht und das Kabel mit einem Stück Klebefilm an der Kleidung befestigt. Die drei Coils (Spulen) zur Detektion der mütterlichen Lage wurden über einen Gummigurt am Rücken befestigt. Je nach ausgewählter

Stimulationsreihenfolge, wurde ein luftgefüllter Gummiball für die Audiostimulation, eine Faseroptikplatte zur Lichtstimulation oder nichts zur Spontanmessung angebracht. Zur Verbesserung der Haltung brachte die Hebamme am Ende ein stützendes Polster aus Leder über dem Rücken der Schwangeren an. Die Sitzhöhe der Schwangeren konnte je nach Körpergröße über ein Hydrauliksystem hoch und runter reguliert werden. Die Höhe des Sitzes wurde notiert. Über eine Luftleitung von einer außerhalb des Messraumes installierten Musikanlage zu weichen Ohrenstöpseln bekamen die Probandinnen die Möglichkeit, während der Messung Musik zu hören. Zur Verfügung standen Entspannungs-CDs, Wiegenlieder und klassische Musik. Die Schwangeren konnten auch eigene CDs mitbringen, welche über den dortigen Musikrekorder außerhalb der Messkammer abgespielt und über die Luftleitung übertragen wurde. Nachdem weitere Fragen der Schwangeren geklärt waren und diese eine angenehme Sitzposition angaben, wurde die Türe verschlossen und die Sprechanlage, sowie eine Überwachungskamera aktiviert.



Abbildung 9: Das fMEG-Messgerät in einem magnetisch abgeschirmten Raum in einer eingestellten Position für die Probandinnenmessungen, (Quelle: f-MEG Zentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Deutschland)

Die Doktoranden stellten am Stimulationsrechner die entsprechende Stimulation ein und bereiteten den Messrechner vor. Die magnetischen Signale wurden über eine spezielle Software (CTF MEGTM System, VSM Med Tech, Coquitlam, BC, Canada) abgeleitet und hatten eine Abtastrate von 1220,7 Hz. Vor dem Start der eigentlichen Messung wurde die Aktivität der Sensoren auf dem Messrechner überprüft, um eine Störung (etwa durch metallische Gegenstände) zu erkennen. Es folgte eine Lokalisation des Kopfes. Über die Gegensprechanlage (NSX-S22, AIWA Co., Ltd., Tokyo, Japan) wurden die Probandinnen nach ihrem Wohlbefinden gefragt und über den Start der Messung informiert. Jede Messung, sowohl mit Licht-, Ton- und ohne Stimulation, dauerte zehn Minuten. Während der Messung wurde ein Messprotokoll (siehe Anhang 4) ausgefüllt. Dieses beinhaltete die Herzfrequenz der Mütter und der Feten, welche durch die Sensoren abgeleitet und am Monitor gezählt und auf eine Minute hochgerechnet wurden.

Muskelaktivitäten und Störungen während der Aufnahme, sowie die Lautstärke und Auswahl der Musik für die Probandinnen wurden ebenfalls wie die Stimulationsarten und die Kopflokalisation vor und nach der Messung protokolliert. Jeweils nach den zehnminütigen Messungen wurde die Stimulation am Stimulationsrechner geändert und ein neues Protokoll eröffnet. Dazwischen informierten sich die Doktoranden immer wieder über den Zustand der Schwangeren. Im Falle von Übelkeit, Unruhe oder Unwohlsein der Probandinnen wurden die Messungen sofort abgebrochen.

Nach der 30-minütigen Messung machte die Hebamme erneut eine kurze Ultraschalluntersuchung, um zu erkennen, ob sich die Feten in ihrer Lage verändert hatten. Die meisten Probandinnen bekamen einen Termin für eine Folgemessung und eine Messung mit dem Neugeborenen nach der Entbindung. Um den Messablauf und die Bedingungen optimieren zu können, wurden die Probandinnen gebeten die Messsituation auf einem standardisierten Evaluationsbogen (siehe Anhang 5) zu bewerten.

2.3.3. Tonstimulation

Auch die Messungen mit akustischer Stimulation dauerten jeweils zehn Minuten und wurden variabel in die zufällig festgelegte Reihenfolge der Messungen mit Stimulation eingebracht. Die Messungen ohne Stimulation erfolgten stets als letztes. Bei der Positionierung der Probandinnen wurde ein grüner, luftgefüllter Gummiball bequem zwischen den Bauch der Schwangeren und das Gerät gelegt (siehe Abbildung 10). Dieser Gummiball war mit einem Schlauch verbunden, welcher über Luftleitung akustische Stimulationen vom Stimulationsrechner außerhalb des Messraumes in die Kammer weiterleitete.

Während der Messung wurden Standardtöne mit 500 Hz und deviante Töne mit 700 Hz präsentiert. Die Reihenfolge der Töne war rein zufällig festgelegt, jedoch lag die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Standardtones bei 80 %, wohingegen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines devianten Tones nur bei 20 % lag (Eswaran, Preissl, et al., 2002). Der deviante Ton wurde eingesetzt, um zu verhindern, dass sich die Feten zu schnell an den Standardton gewöhnen. Die Zeit der Tonstimuli betrug 500 ms und die Zeit zwischen den Tonstimulationen betrug zwei Sekunden (+/- 0,5 s). Der im Gummiball ankommende Schalldruckpegel wurde auf 95 dB bestimmt, welcher so die Feten erreichte (Querleu, Renard, Versyp, Paris-Delrue, & Crepin, 1988). Durch die Abschwächung des abdominalen Gewebes der Probandinnen, gelangten nur noch rund 65 dB bei den Feten an. Dies kann durch den variablen Fettgewebs- und Weichteilanteil der Schwangeren leicht variieren.



Abbildung 10: Eine Probandin positioniert auf dem fMEG- Messgerät. Vor dem Abdomen ist ein luftgefüllter Gummiball zu sehen, über welchen akustische Signale zur Stimulation weitergeleitet werden. (Quelle: f-MEG Zentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Deutschland)

2.3.4. Lichtstimulation

Die Messungen mit Lichtstimulation dauerten jeweils zehn Minuten und wurden variabel in die zufällig festgelegte Reihenfolge der Messungen mit Stimulation eingebracht. Im Vorfeld an die Messung wurde ein Leuchtpad (siehe Abbildung 11) am Bauch der Schwangeren angebracht, welches über fiberoptische Kabel Signale vom Stimulationsrechner außerhalb des Messraumes erhielt. Das Leuchtpad erhielt eine flache Kunststoffplatte mit Glasfaserkabeln und wurde in der Nähe, des zuvor im Ultraschall lokalisierten, kindlichen Kopfes angebracht. Die Platte wurde möglichst in Blickrichtung der Feten angebracht, um eine optimale Stimulation zu bieten. Einheitlich zur Tonstimulation betrug auch die Dauer der Lichtstimuli 500 ms. Dies erfolgte mit einem Intervallabstand von zwei Sekunden ($\pm 0,5$ s). Die beschriebene Stimulationsart galt als unbedenklich sowohl für die Probandinnen, als auch für die Feten. Es entstand keinerlei Wärmeabstrahlung und keine elektromagnetischen Interferenzen zu den SQUID-Sensoren. Die Lichtsignale

wiesen eine Wellenlänge von 625 nm nach, was dem Rotlicht entspricht und eine Lichtstärke von 8800 Lux beträgt. Diese Einstellung entspricht einer Tageslichtstärke an einem sonnigen Tag (J. Wilson, Adams, Murphy, Eswaran, & Preissl, 2009).



Abbildung 11: Eine Probandin positioniert auf dem fMEG-Messgerät. Vor dem Abdomen sieht man die Kunststoffplatte, über welche die Lichtblitze zur Stimulation übertragen werden.
(Quelle: f-MEG Zentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Deutschland)

2.4. Datenanalyse

2.4.1 Vorbereitung

Zur Vorbereitung auf die Datenanalyse wurden die vorhandenen Rohdaten in einen speziell für diese Studie angelegten Ordner kopiert. Der Ordner enthielt drei Unterordner jeweils für die SPONT-, AER- und VER- Datensätze. Die gesamte Datenbearbeitung erfolgte über einen Rechner am fMEG-Zentrum, von dort aus war ein Zugriff auf alle Datenbearbeitungsprogramme gewährleistet.

2.4.2 Herzratenanalyse- Filtern der Herzaktivität

Für die Analyse der Herzdaten und die zum späteren Zeitpunkt erfolgte Hirnauswertung war eine Entfernung des mütterlichen und fetalen Herzens aus dem Rohdatensatz notwendig. Hierfür bediente man sich zwei unterschiedlichen Datenbearbeitungsprogrammen. Vorerst wurden die Daten über das Programm „DataEditor“ (CTF DataEditor, VSM Med Tech, Port Coquitlam, Canada) manuell bearbeitet und später mit einer automatischen Transformation über „MathWorks MATLAB“ (The MathWorks, Inc. Version 8.6. R2015b) verglichen. Nach dem Öffnen der Datei wurden folgende Einstellungen zur Reduzierung von Störsignalen gewählt:

- Choice of Noise Reduction: 3rd Gradient
- Offset and Trend Removal: Remove DC Offset, based on whole trial
- High Pass Filter: 0.5 Hz

Zur bestmöglichen Ansicht der Daten wurde eine Amplitude von 5 Picotesla (pT) oder 2 pT ausgewählt. Mit einem Cursor wurde die mütterliche R-Zacke im QRS-Komplex manuell markiert, dabei achtete man darauf, dass der markierte Bereich möglichst eng um die R-Zacke herum lag (siehe Abbildung 12). Über den Befehl „Remove MCG“ erfolgte nun ein automatisches „template matching“ mit der markierten R-Zacke als Signalvektor, das

Programm entfernte alle R-Zacken, welche dem markierten Komplex in der Amplitude und Morphologie ähnlich waren, durch eine sogenannte orthogonale Signalvektorprojektion, welche in einer Arbeitsgruppe in Little Rock entwickelt wurde (McCubbin et al., 2006). Dies geschah mittels einer Korrelationsanalyse zum Signalvektor (R-Zacke) mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten r von über 0,95. Notiert wurden die Anzahl der Matches in den beiden Trials und die Herzraten der Mütter anhand der gefundenen R-Zacken im Trial, welche zwischen 65-90 bpm im Normbereich zu erwarten waren. Anschließend wurde der neue Datensatz ohne das Herzsignal der Mutter geöffnet und die Herzentfernung des fetalen QRS-Komplexes durchgeführt (Vgl. Abbildung 13). Diese Durchführung erfolgte analog zur Entfernung des mütterlichen Herzens und wies einen Korrelationskoeffizienten von über 0,85 nach. Die Herzrate der Feten lag im Normbereich zwischen 120 und 160 bpm. Die bearbeiteten Datensätze wurden automatisch mit den Endungen „-mMCG“ und „-mMCG-fMCG“ abgespeichert. Es konnte bei der Herzentfernung mit dem Programm „DataEditor“ zu Fehlern kommen, wenn Templates nicht genau identisch waren und deshalb nicht durch den automatischen Abgleich erkannt wurden. Um solche Fehlerquellen zu detektieren und bessere Datensätze zu erstellen, wurde bei allen Daten zusätzlich eine automatische Herzentfernung über das Programm „MATLAB“ durchgeführt. Hierbei erfolgte eine automatisierte Hilbert-Transformation, welche durch den Befehl „RemoveBothMCGs“ ausgeführt werden konnte (J. D. Wilson, Govindan, Hatton, Lowery, & Preissl, 2008).

Die bearbeiteten Dateien beider Programme wurden sorgfältig auf Lücken, verbliebene Herzsignale und Störungen überprüft und das bessere Ergebnis zur Weiterbearbeitung notiert und verwendet.

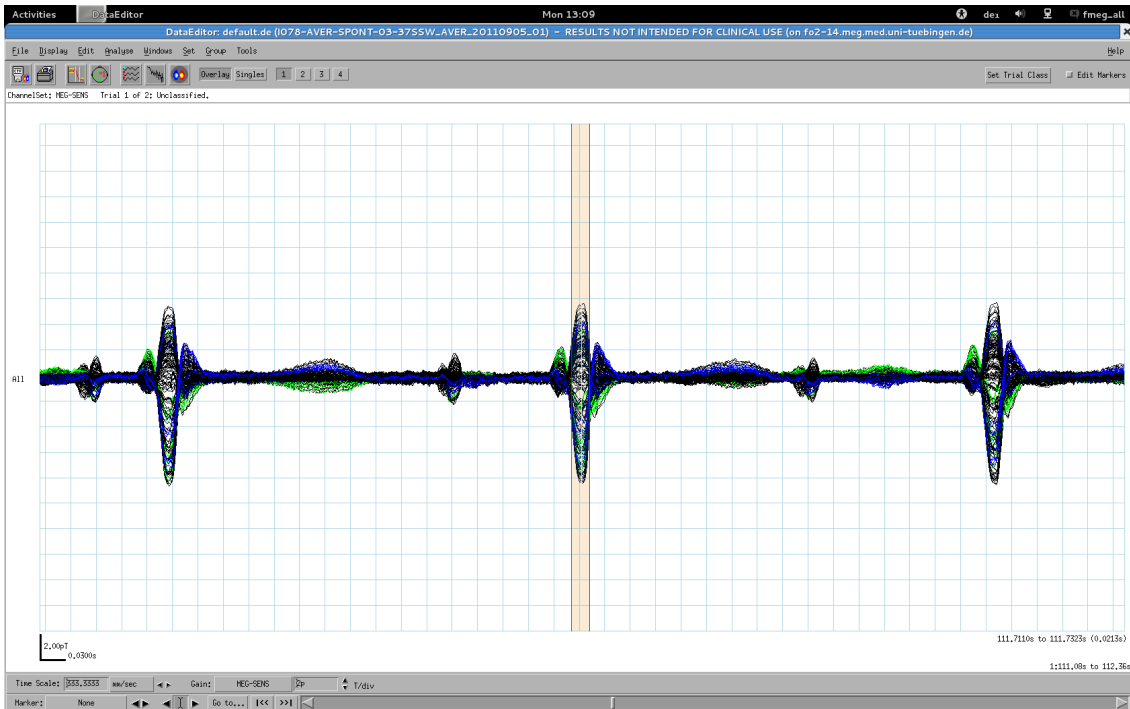


Abbildung 12: Markierung des QRS-Komplexes mittels Cursor (rot) im Data Editor

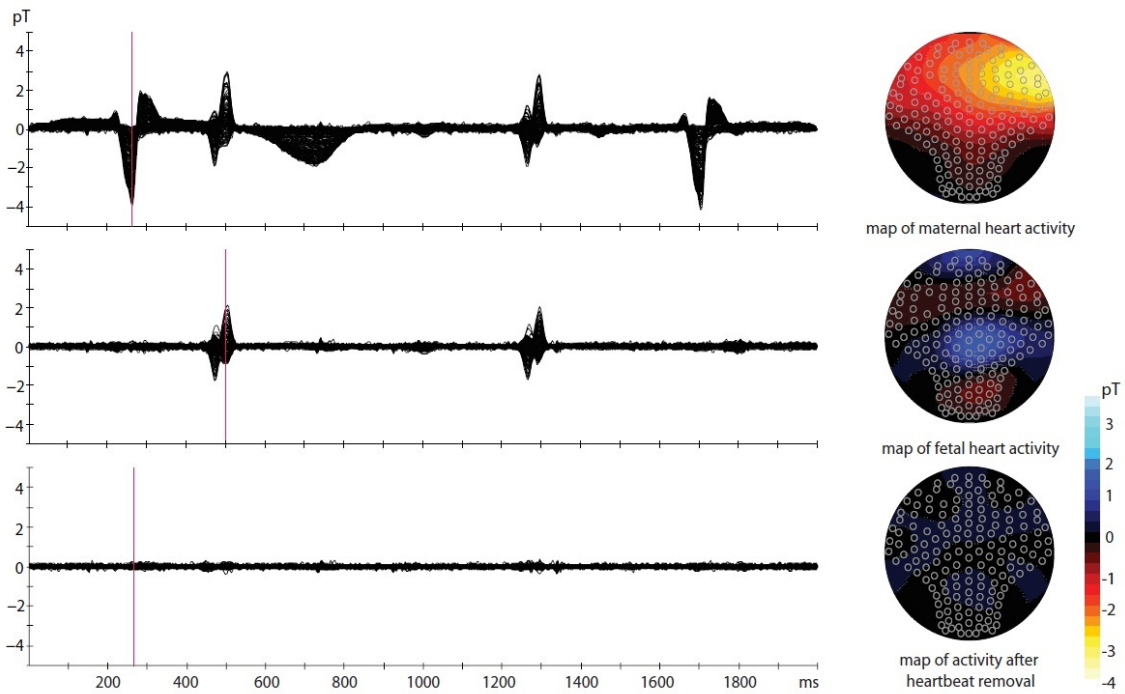


Abbildung 13: oben: Markierung des mütterlichen QRS-Komplexes, mittig: Markierung des fetalen QRS-Komplexes, nachdem die mütterliche Herzaktivität entfernt wurde, unten: Aktivität, nachdem die mütterliche und die fetale Herzaktivität entfernt wurden. (Quelle: f-MEG Zentrum der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Deutschland)

2.4.3 Aktokardiogramme- Visuelle Stadienanalyse

Die visuelle Stadienanalyse wird durchgeführt, um den Aktivitätszustand der Feten anhand der vier Stadien nach Nijhuis (Nijhuis et al., 1982) klassifizieren zu können. Grundlage für die visuelle Analyse war die Erstellung eines Aktokardiogrammes, welches über das Programm „MATLAB“ mit dem Befehl „Acto_Cardiogram_Console_WithAct_2017“ automatisch zusammengestellt wurde. Das Programm kreierte zwei PDF-Dokumente mit einem Aktogramm und einem Kardiogramm für jeweils zwei fünfminütige Aufzeichnung. Die Messungen bestanden aus zehnminütigen Aufnahmen und wurden in zwei fünfminütige Trials (der Aktokardiogramme) geteilt. Das Kardiogramm stellt die Herzbewegung graphisch dar und wird ebenfalls über das sogenannte Template-Matching und die Herzrate ermittelt. Das Aktogramm hingegen stellt die Bewegung der Feten im Uterus dar und wird über eine Änderung der Lage des Herzvektors der Feten im Verhältnis zu den Sensoren im fMEG-Gerät festgestellt. Alle erstellten Dokumente wurden ausgedruckt und mittels vorgegebener Kriterien von Nijhuis et al. (1982) visuell ausgewertet. Betrachtet wurden ab der 33. SSW die vier Stadien: passiv schlafend= 1F, aktiv schlafend= 2F, passiv wach= 3F und aktiv wach=4F und unter der 33. SSW nur die Stadien: aktiv und passiv. Wichtig für die Festlegung eines Verhaltensstadiums war, dass man das Stadium mindestens drei Minuten lang am Stück erkennen können musste. Betrachtet wurden im Kardiogramm die Schwingungen (Oszillationen) mit deren Bandbreite, Beschleunigungen (Akzelerationen) und die Höhe der Abweichung von der Grundlinie (Basislinie) in Ruhe. Akzelerationen müssen über 15 Sekunden lang anhalten und über 15 bpm groß sein, um als solche gewertet werden zu können. Im Aktogramm wurde nach der Häufigkeit, der Regelmäßigkeit und nach dem Ausmaß der Bewegungen geachtet, die als Ausschläge von der Basislinie zu sehen waren (siehe Tabelle 1).

Beispiele für Aktokardiogramme der Stadien 1F- 4F finden sich in Anhang 6.

Tabelle 1: Kriterien für die visuelle Analyse zur Beurteilung der fetalen Verhaltensstadien nach Nijhuis et. al für das Gestationsalter bis zur 32. Schwangerschaftswoche und über der 32. Schwangerschaftswoche

Gestationsalter	Kriterium	Aktiv		Passiv	
≤ 32 SSW	Oszillation (Breite)	< +/- 5 bpm		≥ +/- 5 bpm	
	Grundlinie	stabil flottierend, < 10 bpm		variabel flottierend, ≥ 10 bpm	
	Akzelerati on (>15 bpm) (>15 sek.)	selten, isoliert		oft, regelmäßig	
	Bewegung	selten, kurz		oft, regelmäßig	
Gestationsalter	Kriterium	1F Passives Schlaf- stadium	2F Aktives Schlaf- stadium	3F Passives Wach- stadium	4F Aktives Wach- stadium
> 32 SSW	Oszillation (Breite)	< +/- 5 bpm	≥ +/- 5 bpm	≥ +/- 5 bpm	≥ +/- 10 bpm
	Grundlinie	stabil, bleibt < 160 bpm	variabel, bleibt < 160 bpm	stabil, bleibt < 160 bpm	erreicht ≥ 160 bpm
	Akzelerati on (>15 bpm) (>15 sek.)	selten, isoliert	regelmäßig, kann ≥ 160 bpm erreichen	keine	groß, verlängert (> 30 bpm), kann ≥ 160 bpm erreichen
	Bewegung	sporadisch, kurz	oft, regelmäßig	keine	kontinuierlich, kräftig

2.4.4. Analyse der evozierten Hirnantworten- AER & VER

Voraussetzung für die Auswertung der Hirnantworten in Folge von akustischen und visuellen Stimulationen ist die Entfernung der Herzsignale, welche einen großen Störfaktor für die Hirnantworten mit wesentlich kleinerer Amplitude darstellen. Dies wurde in den oben beschriebenen Schritten bereits vorgenommen.

Um herauszufinden, ob es sich tatsächlich um akustisch und visuell evozierte Hirnpotentiale handelt, muss der Datensatz gut vorbereitet werden und frei von störenden Signalen, zum Beispiel durch erhöhte Muskelaktivität, sein.

Die Analyse der Hirnantworten bestand aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurden über eine Vorverarbeitung Highpass- (0,5 Hz) und Lowpassfilter (10 Hz) zur Reduktion von Artefakten gesetzt und die Teilstücke mit Störungen detektiert und entfernt. Die Datensätze wurden als neuer Datensatz, mit einer Zeitspanne von 200 ms vor und 1 s nach dem Stimulus zugeschnitten (Trial der fMEG-Messung) und zusammengefasst. Erfasst wurde die Anzahl der Trials vor und nach der Eliminierung. Im zweiten Schritt erfolgte die visuelle Analyse der evozierten fetalen Hirnantworten über das Programm „DataEditor“ mit folgenden Einstellungen:

- Auswahl der richtigen Kanäle: MEG SENS
- Aktivierung des Range Cursors zur Markierung der Peaks
- Modifikation der Displayeinstellungen: show map, show RMS, show color traces
- Anpassung des Layouts: overlay all channels, 1 column

Ziel der visuellen Analyse war es fünf Kanäle aus 156 Kanälen zu identifizieren, welche die evozierte Hirnantwort am besten darstellen. Diese sollten überwiegend zur Lokalisation des fetalen Kopfes passen und Dipole ableiteten, welche eine Hirnantwort folgend auf einen Stimulus darstellten. Um die passenden Kanäle leichter zu detektieren, wurde aus den Messinfos die Lage

des fetalen Kopfes ausfindig gemacht und die Lage des Kopfsensors im Sensorenfenster betrachtet (siehe Abbildung 14).

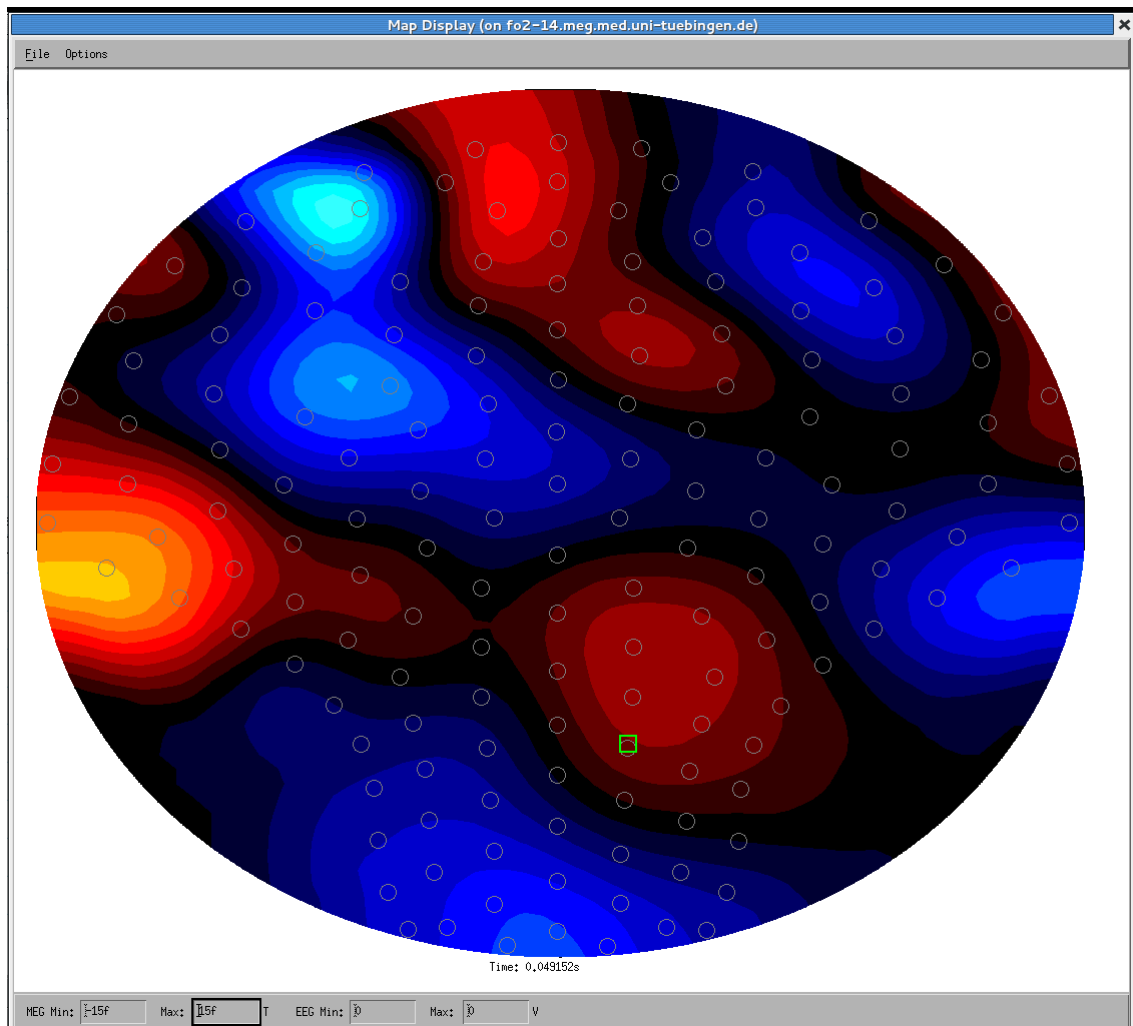


Abbildung 14: Sensorenfenster mit den Dipolen (rot und blau) im Data Editor, welche durch die 156 Sensoren abgeleitet werden. Die grüne Markierung zeigt die Position des fetalen Kopfes.

Im Studienkollektiv kamen ausschließlich Probandinnen mit Feten in der ersten und zweiten Schädellage, sowie in der ersten und zweiten Beckenendlage vor.

- **Erste Schädellage:** Kopf voran, Steiß im Fundus tastbar, Rücken links
- **Zweite Schädellage:** Kopf voran, Steiß im Fundus tastbar, Rücken rechts
- **Erste Beckenendlage:** Becken voran, Kopf im Fundus tastbar, Rücken links
- **Zweite Beckenendlage:** Becken voran, Kopf im Fundus tastbar, Rücken rechts

Im Sensorenfeld wurden Kanäle rund um die Lage des fetalen Kopfes markiert und ausgewählt. Der Cursor wurde auf die höchste Stelle des ersten Peaks (Ausschlages) gestellt (siehe Abbildung 15). Voraussetzung für die Annahme einer Hirnantwort war, dass der erste Peak zeitlich zwischen 100 und 500 ms nach dem Stimulus liegen musste und von der Grundlinie ausgehend einen deutlichen Ausschlag sowohl mit positivem Vorzeichen als auch mit negativem Vorzeichen aufwies. Die Zeit an der höchsten Stelle des ersten Peaks stellt die Latenzen der Hirnantworten dar. Weiterhin wurde der RMS-Wert der Amplitude der fünf Kanäle mit der jeweils höchsten Aktivität ausgewertet. Das Maß für die Amplitude ist Tesla. Die Hirnaktivität bewegt sich im Bereich von Femtotesla (fT, 10^{-15} Tesla). Die Herzaktivität ist im Vergleich dazu im Picotesla (pT, 10^{-12} Tesla) Bereich zu finden. Kanäle mit der höchsten Amplitude des ersten Peaks blieben dabei in der engeren Auswahl und sollten mindestens eine Amplitude von 4 fT nachweisen.

Durch das Verfahren der Signalvektorprojektion konnte es zur Umverteilung der Hirnsignale über das gesamte Feld der Sensoren kommen. Dies führte dazu, dass auch Sensoren in weiterer Entfernung zum Kopfsensor in der Auswertung berücksichtigt wurden, wenn diese den anderen Kriterien entsprachen und eine plausible Hirnantwort darstellten (Vrba et al., 2004). Allerdings achtete man darauf, dass dies maximal bei zwei der fünf ausgewählten Sensoren, welche sich morphologisch ähnlich sein sollten, der Fall war.

Weitere Bedingungen waren eine durchschnittliche Stärke des Stimulus (Plus-Minus), welche weniger als der Hälfte des quadratischen Mittels (RMS) des Peaks entsprechen musste, sowie eine niedrige Standardabweichung. Erfasst wurden die fünf ausgewählten Kanäle in absteigender Reihenfolge ihrer Amplitude, sowie die Latenz (in ms) und Amplitude (in fT) des ersten Peaks.

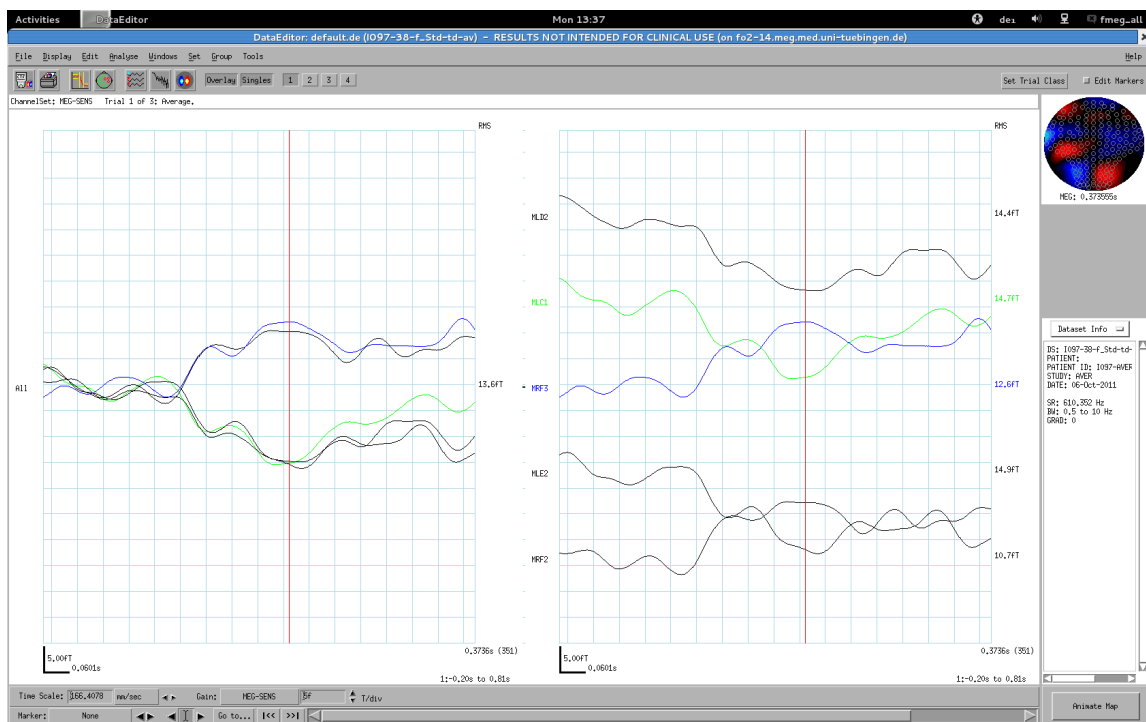


Abbildung 15: Evozierte fetale Hirnantwort (links) durch fünf geeignete Sensorenkanäle (rechts) im Data Editor, der höchste erste Peak ist mit dem Cursor (rot) markiert.

2.5. Statistische Auswertung

Zur Vorbereitung auf die statistische Auswertung, wurden im Vorfeld aus den drei Hauptfragestellungen Alternativhypothesen H1 formuliert.

1. Bei Feten unter Licht- und Tonstimulation sind signifikant häufiger aktive Verhaltensstadien zu finden als bei Spontanmessungen ohne Stimulation.
2. Bei Feten unter Lichtstimulation treten die Latenzen der evozierten Hirnpotentiale signifikant früher auf und die Amplituden sind signifikant höher als bei Feten unter Tonstimulation.
3. Die Latenzen der evozierten Hirnpotentiale unter Licht- und Tonstimulation treten signifikant früher auf und die Amplituden sind signifikant höher bei aktiven Verhaltensstadien als bei passiven Verhaltensstadien.

Zur Bearbeitung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 ausgewählt. Bei der deskriptiven Statistik konnten die Daten anhand von Tabellen und Grafiken beschrieben werden. Für die weitere Statistik wurden passenden statistischen Tests ausgesucht und durchgeführt.

Im Hinblick auf die erste Hypothese wurde untersucht, ob bei Feten unter Ton- und Lichtstimulation aller Altersgruppen häufiger aktive Verhaltensstadien (aktiv, 2F, 4F) auftreten als bei Feten ohne Stimulation. Hierfür fand der Friedman-Test für mehrere Variablen Anwendung. Ergänzend wurde der Cochran's Q-Test für dichotome abhängige Variablen angewendet, um nur zwischen den zusammengelegten Stadien aktiv und passiv zu unterscheiden.

Bei der Untersuchung der zweiten Hypothese erfolgte zunächst der Test auf Normalverteilung bei den Amplituden und Latenzen jeweils unter Ton- und Lichtstimulation. Hierfür kam der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zur Anwendung, da dieser für eine Fallzahl von kleiner 50 geeignet ist ($n=48$). Um den Unterschied der Latenzen zwischen den AER und VER zu untersuchen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben ausgewählt. Für den Unterschied

zwischen den Amplituden von AER und VER wurde der Wilcoxon-Test ausgewählt. Für die Frage nach einem Unterschied des Einflusses des Abstands zwischen dem des kindlichen Köpfchens zu den Sensoren auf die Amplituden zwischen AER und VER wurde eine z-Transformation nach Fischer durchgeführt und die Konfidenzintervalle berechnet.

Die dritte Fragestellung beschäftigte sich mit der Frage, ob die Latenzen der AER und VER früher bei aktiven Verhaltensstadien auftreten als bei passiven. Hierfür wurde eine ANOVA durchgeführt. Um herauszufinden, ob die Amplituden der AER und VER höher bei aktiven Verhaltensstadien sind als bei passiven Verhaltensstadien, entschied man sich für den Kruskal-Wallis-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Fetale Verhaltensstadien

3.1.1 Fetale Verhaltensstadien- Gestationsalter und Kollektiv

Die Auswertung der fetalen Verhaltensstadien erfolgte bei 48 Probandinnen des Kollektives jeweils bei Messaufzeichnungen mit Ton- und Lichtstimulation, sowie bei Spontanmessungen ohne Stimulation (n= 144). Jede Messaufzeichnung bestand aus zwei fünfminütigen Trials, welche zu Beginn separat ausgewertet wurden.

Das durchschnittliche Gestationsalter der 48 Probandinnen liegt bei 35,3 Schwangerschaftswochen, das Minimum beträgt hier 31 Wochen und das Maximum 41 Wochen. Die Standardabweichung beträgt 2,5.

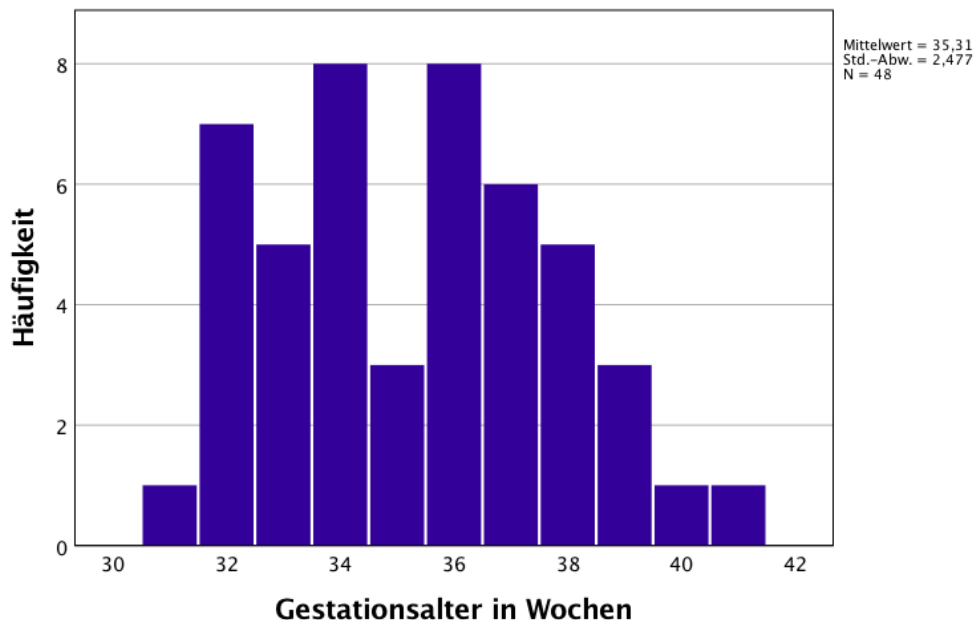


Abbildung 16: Verteilung des Gestationsalters der Probandinnen in Wochen

Ausgewertet wird nach den von Nijhuis et al. (1982) beschriebenen fetalen Verhaltensstadien. Hierbei werden die Feten bis einschließlich des Gestationsalters in der 32. SSW mit den Stadien „aktiv“ und „passiv“ beschrieben. Aus dem Kollektiv trifft dies für acht Probandinnen zu und dies entspricht 16,7 % des Gesamtkollektives. Die anderen 40 Probandinnen weisen ein Gestationsalter über der 32. SSW auf und zählen damit zur Mehrheit der in das Kollektiv eingegangenen Datensätze von 83,3 %. Für diese Gruppe werden vier Verhaltensstadien nach Nijhuis et al. (1982) unterschieden. Zu diesen zählen 1F= passiv schlafend, 2F= aktiv schlafend, 3F= passiv wach und 4F= aktiv wach.

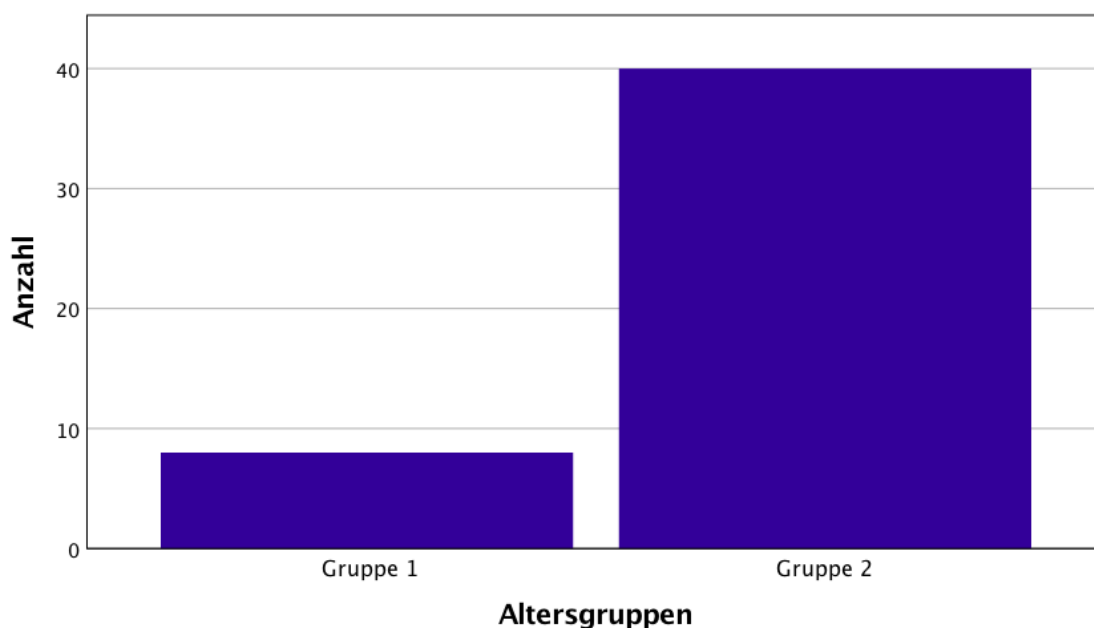


Abbildung 17: Verteilung der zwei Altersgruppen: Gruppe 1= ≤ der 32. Schwangerschaftswochen und Gruppe 2= > der 32. Schwangerschaftswoche

3.1.2 Detektionsraten der Verhaltensstadien

Bei der Analyse kommt es aufgrund von Signalstörungen zu wenigen, nicht-auswertbaren Datensätzen.

Bei den Spontanmessungen können zwei Datensätze im ersten Trial und ein Datensatz im letzten Trial nicht ausgewertet werden. Daraus ergibt sich insgesamt eine Detektionsrate von 96,9 % (n= 93 von 96). Betroffen sind hiervon in beiden Trials Datensätze von Feten über der 32. SSW, also aus Gruppe 2. Aufgeteilt in diese zwei Gruppen ergibt sich für die Gruppe 1 eine Detektionsrate von 100 % (n= 16) und für Gruppe 2 eine Detektionsrate von 96,3 % (n= 77 von 80).

Tabelle 2: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei der Spontanmessungen in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt

Datensätze		Alter		
		Gruppe 1 ≤ 32. SSW	Gruppe 2 > 32. SSW	Alle
Gesamt	Anzahl	16	80	96
	Auswertbar	16	77	93
	Detektionsrate in %	100	96,3	96,9
Trial 1	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	38	46
	Detektionsrate in %	100	95	95,8
Trial 2	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	39	47
	Detektionsrate in %	100	97,5	97,9

Bei den Datensätzen unter Audiostimulation können zwei Datensätze im ersten Trial nicht ausgewertet werden, im letzten Trial kann ein Datensatz nicht ausgewertet werden. Rechnerisch ergibt sich daraus eine Detektionsrate von 96,9 % (n= 93 von 96). Betroffen sind hiervon in beiden Trials Datensätze von Feten über der 32. SSW, also von Gruppe 2. Aufgeteilt in die zwei Gruppen ergibt sich für die Gruppe 1 eine Detektionsrate von 100 % (n= 16) und für die Gruppe 2 eine Detektionsrate von 96,3 % (n= 77 von 80).

Tabelle 3: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei Messungen mit akustischer Stimulation in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt

Datensätze		Alter		
		Gruppe 1 ≤ 32. SSW	Gruppe 2 > 32. SSW	Alle
Gesamt	Anzahl	16	80	96
	Auswertbar	16	77	93
	Detektionsrate in %	100	96,3	96,9
Trial 1	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	38	46
	Detektionsrate in %	100	95	95,8
Trial 2	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	39	47
	Detektionsrate in %	100	97,5	97,9

Bei den Datensätzen unter Lichtstimulation ist in jedem Trial jeweils ein Datensatz nicht auswertbar. Dies ergibt ebenfalls eine Detektionsrate von 97,9 % (n= 94 von 96). Betroffen sind hiervon in beiden Trials Datensätze von Feten über der 32. SSW, also aus Gruppe 2. Aufgeteilt in die zwei Gruppen ergibt sich für die Gruppe 1 eine Detektionsrate von 100 % (n= 16) und für die Gruppe 2 eine Detektionsrate von 97,5 % (n= 78 von 80).

Tabelle 4: Detektionsraten der Verhaltensstadien bei Messungen mit visueller Stimulation in den beiden Trials jeweils für die Gruppe 1 und 2 und gesamt

Datensätze		Alter		
		Gruppe 1 ≤ 32. SSW	Gruppe 2 > 32. SSW	Alle
Gesamt	Anzahl	16	80	96
	Auswertbar	16	78	94
	Detektionsrate in %	100	97,5	97,9
Trial 1	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	39	47
	Detektionsrate in %	100	97,5	97,9
Trial 2	Anzahl	8	40	48
	Auswertbar	8	39	47
	Detektionsrate in %	100	97,5	97,9

3.1.3 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen ohne Stimulation

Die Anzahl der Datensätze beträgt in Trial 1 $n=46$ und in Trial 2 $n=47$. Die Verhaltensstadien der Feten in Gruppe 1 bis einschließlich der 32. SSW verteilen sich im ersten Trial wie folgend ($n=8$): Bei den Feten unter Spontanmessung wurden fünf Feten im Stadium „aktiv“ und drei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 5: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	5	62,5
	Passiv	3	37,5
	Gesamt	8	100

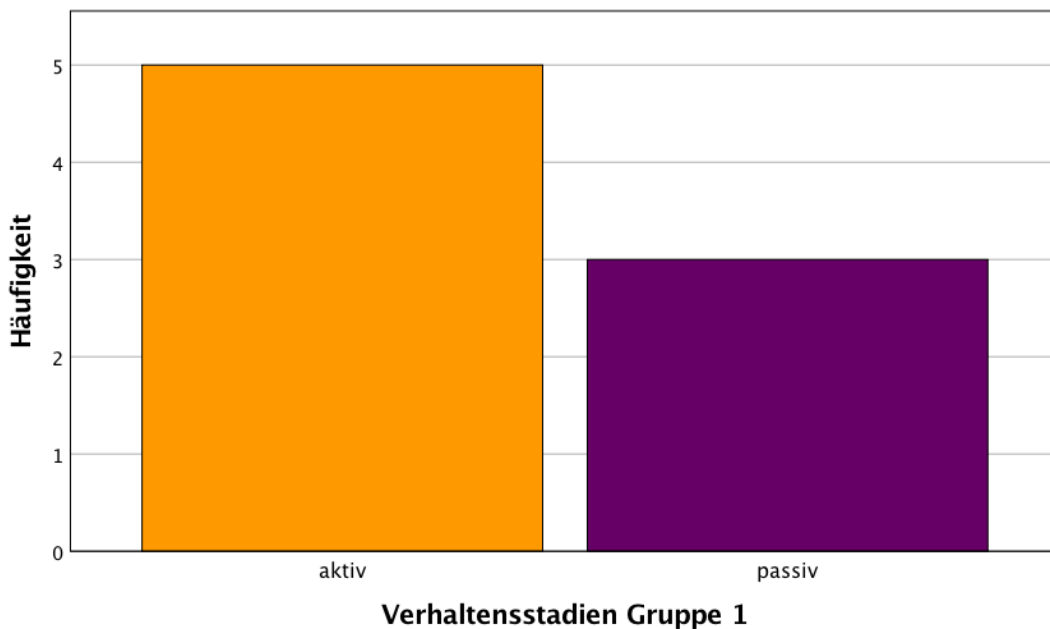


Abbildung 18: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergibt sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 (> 32. SSW) im ersten Trial folgende Beobachtungen (n= 38): Bei den Spontanmessungen sind sieben Feten im Stadium 1F, 23 Feten im Stadium 2F, vier Feten im Stadium 3F und vier Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 6: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	7	18,4
	2F	23	60,5
	3F	4	10,5
	4F	4	10,5
	Gesamt	38	100

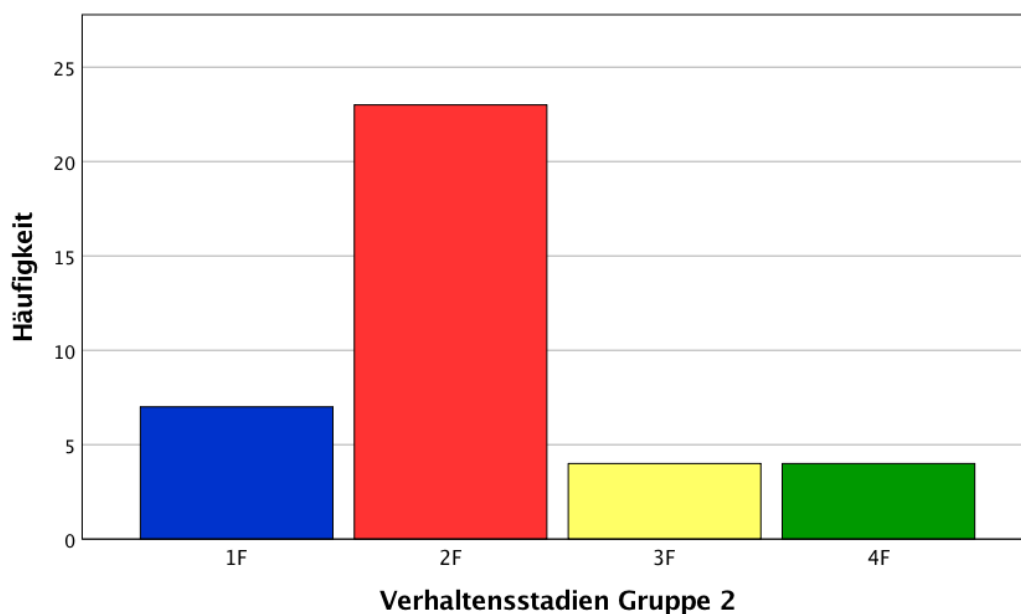


Abbildung 19: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im ersten Trial

Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich im zweiten Trial wie folgend (n= 8): Bei den Feten unter Spontanmessung wurden sechs Feten im Stadium „aktiv“ und zwei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 7: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	6	75
	Passiv	2	25
	Gesamt	8	100

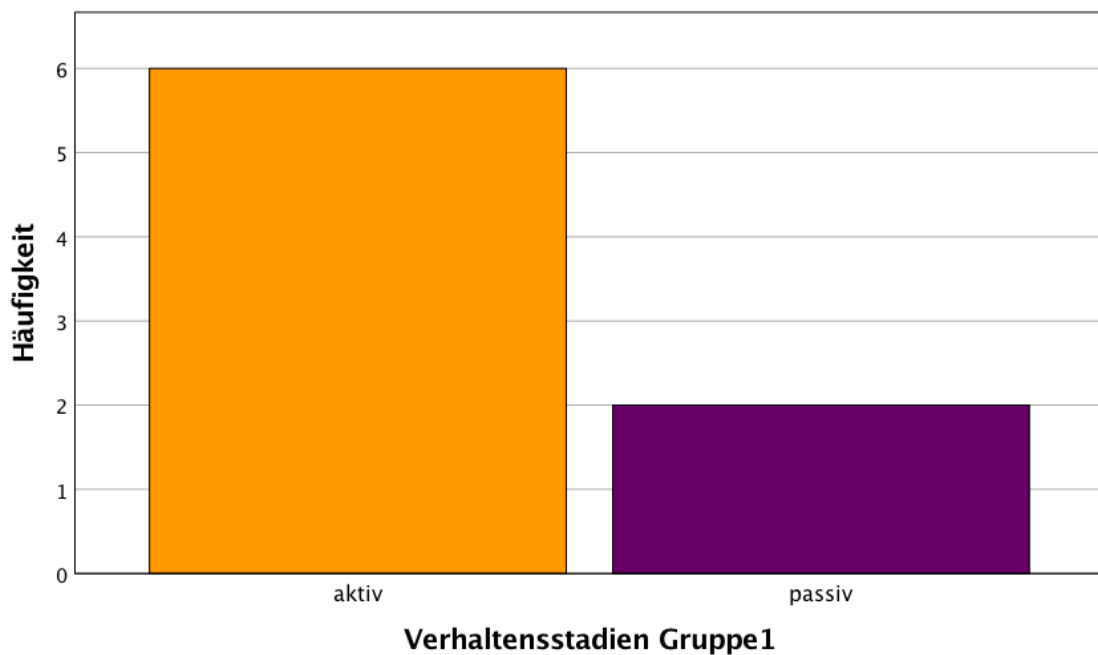


Abbildung 20: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 im zweiten Trial folgende Beobachtungen (n= 39): Bei den Spontanmessungen sind 10 Feten im Stadium 1F, 22 Feten im Stadium 2F, zwei Feten im Stadium 3F, fünf Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 8: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	10	25,6
	2F	22	56,4
	3F	2	5,1
	4F	5	12,8
	Gesamt	39	100

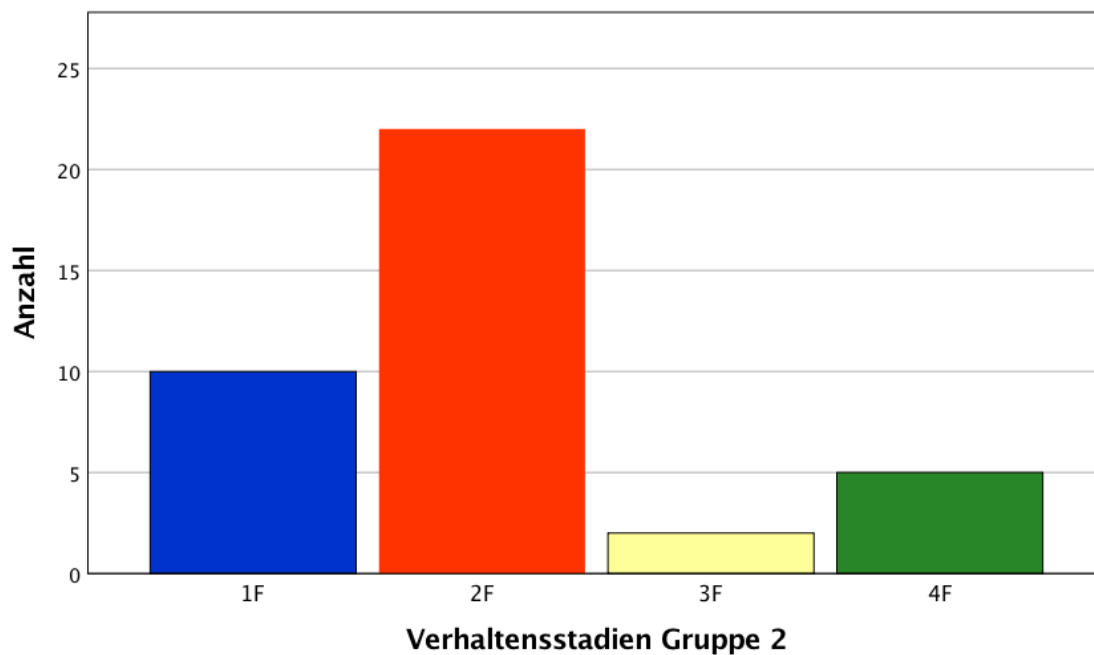


Abbildung 21: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation im zweiten Trial

Die Verhaltensstadien der Feten in Gruppe 1 bis einschließlich der 32. SSW verteilen sich in beiden Trials zusammen wie folgend (n= 16): Bei den Feten unter Spontanmessung wurden elf Feten im Stadium „aktiv“ und fünf Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 9: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (\leq 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	11	69
	Passiv	5	31
	Gesamt	16	100

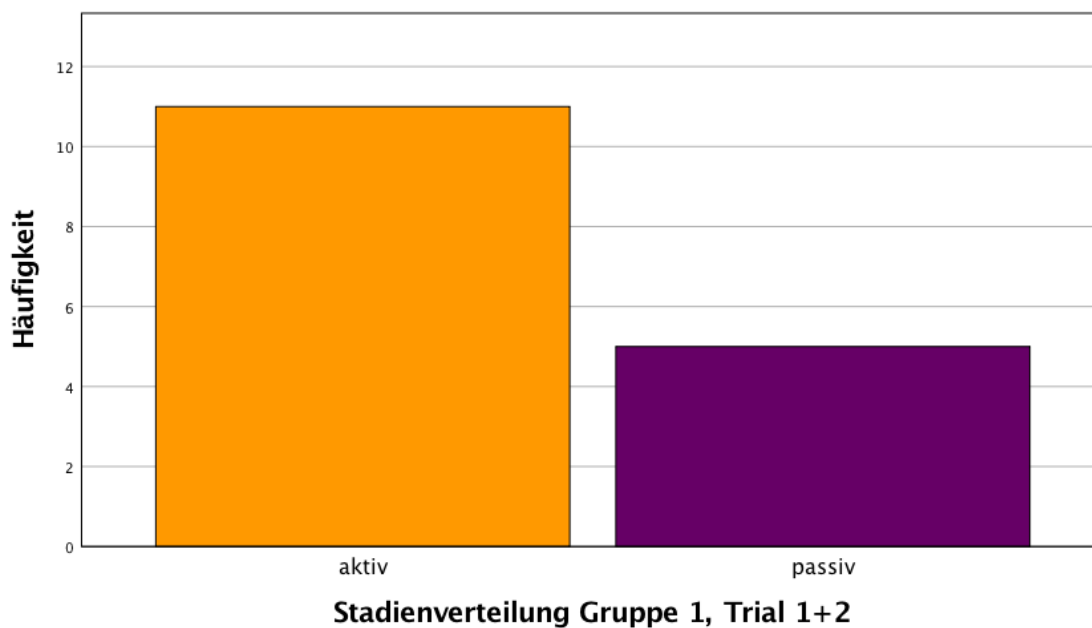
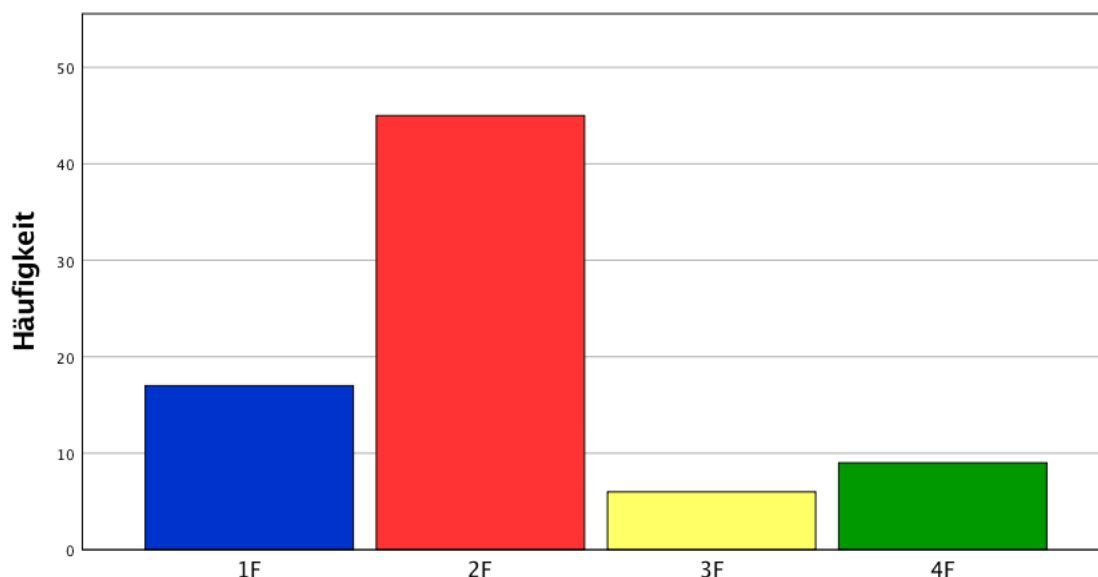


Abbildung 22: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (\leq 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 in beiden Trials zusammen folgende Beobachtungen (n= 77): Bei den Spontanmessungen sind 17 Feten im Stadium 1F, 45 Feten im Stadium 2F, sechs Feten im Stadium 3F, neun Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 10: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	17	22,1
	2F	45	58,4
	3F	6	7,8
	4F	9	11,7
	Gesamt	77	100



Stadienverteilung Gruppe 2, Trial 1+2

Abbildung 23: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen ohne Stimulation in beiden Trials

3.1.4 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen mit Tonstimulation

Im ersten Trial beträgt $n=46$ und im zweiten Trial $n=48$. Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich im ersten Trial wie folgend ($n=8$): Bei den Feten unter Tonstimulation wurden sieben Feten im Stadium „aktiv“ und ein Fetus im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 11: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	7	87,5
	Passiv	1	12,5
	Gesamt	8	100

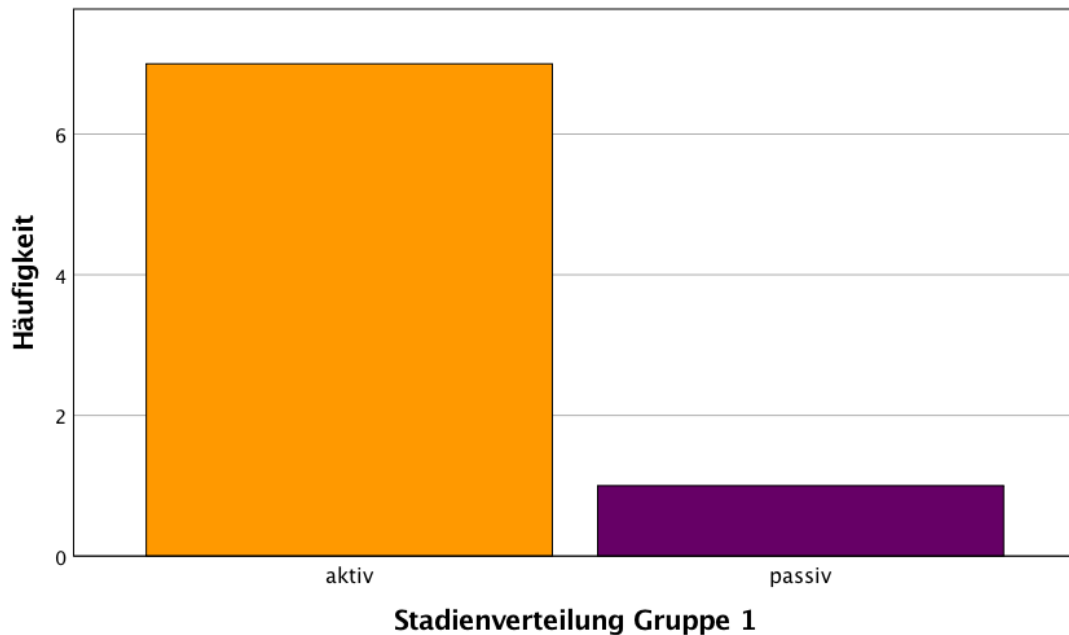


Abbildung 24: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 im ersten Trial folgende Beobachtung (n= 38): Bei den Messungen unter Audiostimulation sind sieben Feten im Stadium 1F, 24 Feten im Stadium 2F, zwei Feten im Stadium 3F und fünf Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 12: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	7	18,4
	2F	24	63,2
	3F	2	5,3
	4F	5	13,2
	Gesamt	38	100

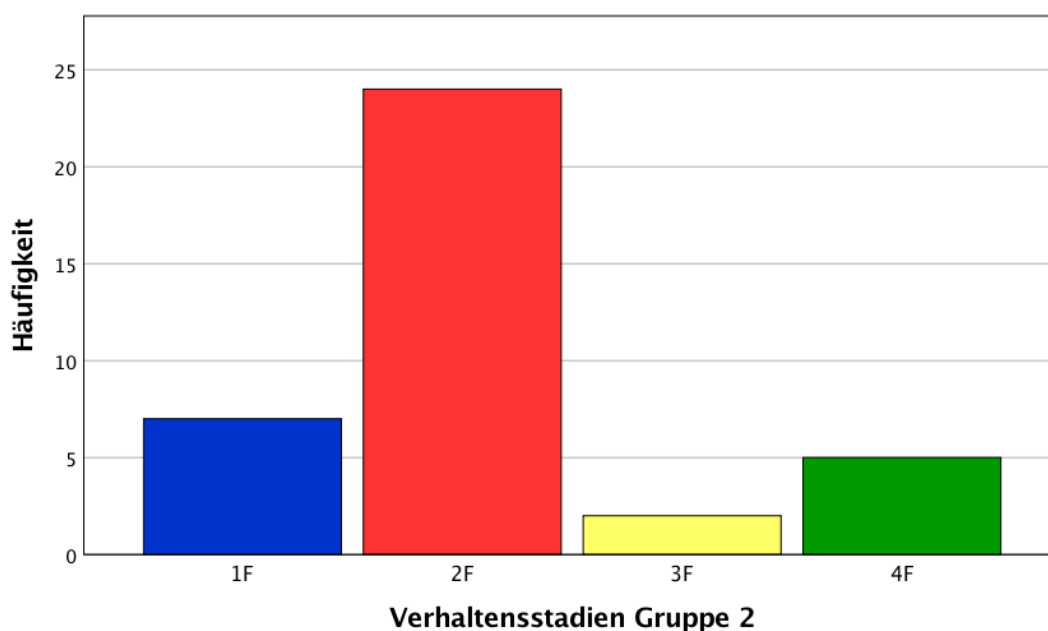


Abbildung 25: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im ersten Trial

Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich im zweiten Trial wie folgend (n= 8): Bei den Feten unter Tonstimulation wurden sechs Feten im Stadium „aktiv“ und zwei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 13: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	6	75
	Passiv	2	25
	Gesamt	8	100

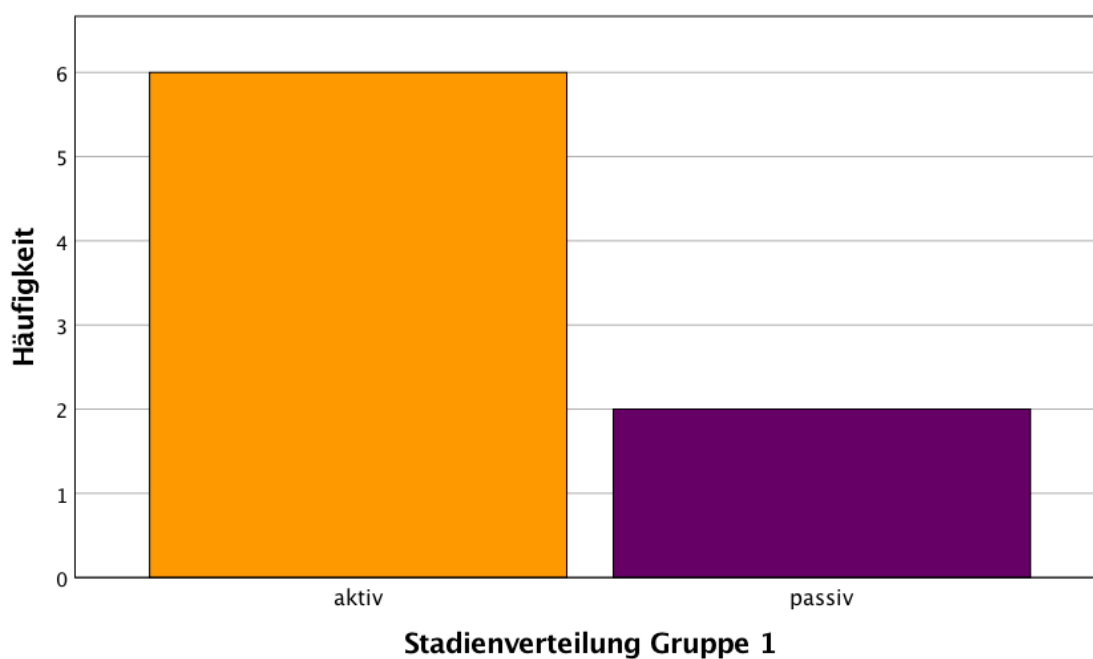


Abbildung 26: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 im zweiten Trial folgende Beobachtungen (n= 39): Bei den Messungen unter Audiostimulation sind sechs Feten im Stadium 1F, 26 Feten im Stadium 2F, zwei Feten im Stadium 3F und fünf Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 14: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	6	15,4
	2F	26	66,7
	3F	2	5,1
	4F	5	12,8
	Gesamt	39	100

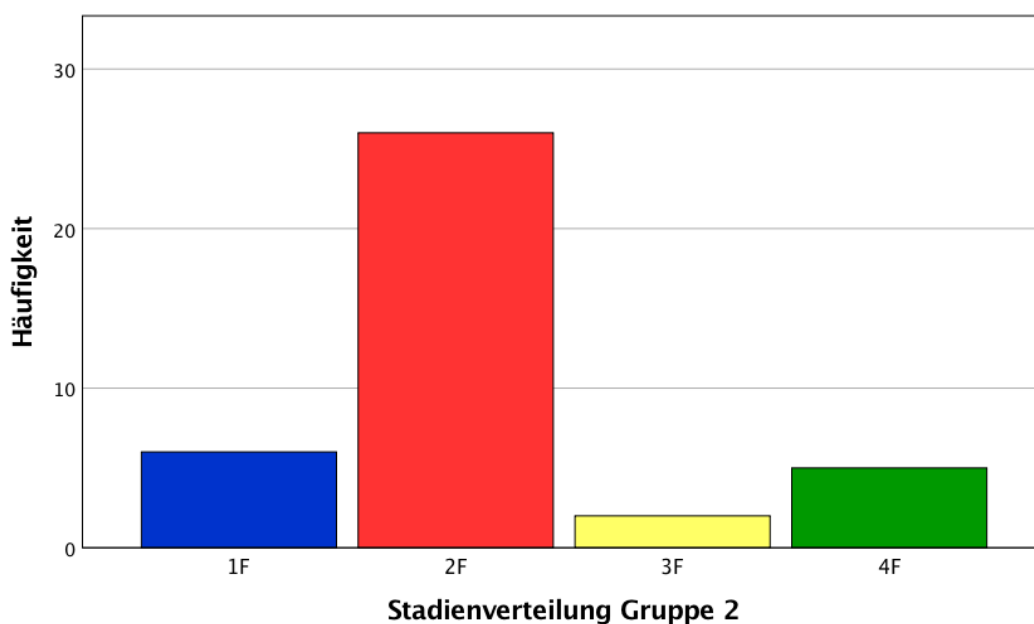


Abbildung 27: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation im zweiten Trial

Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich in beiden Trials zusammen wie folgend (n= 16): Bei den Feten unter Tonstimulation wurden 13 Feten im Stadium „aktiv“ und drei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 15: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	13	81
	Passiv	3	19
	Gesamt	16	100

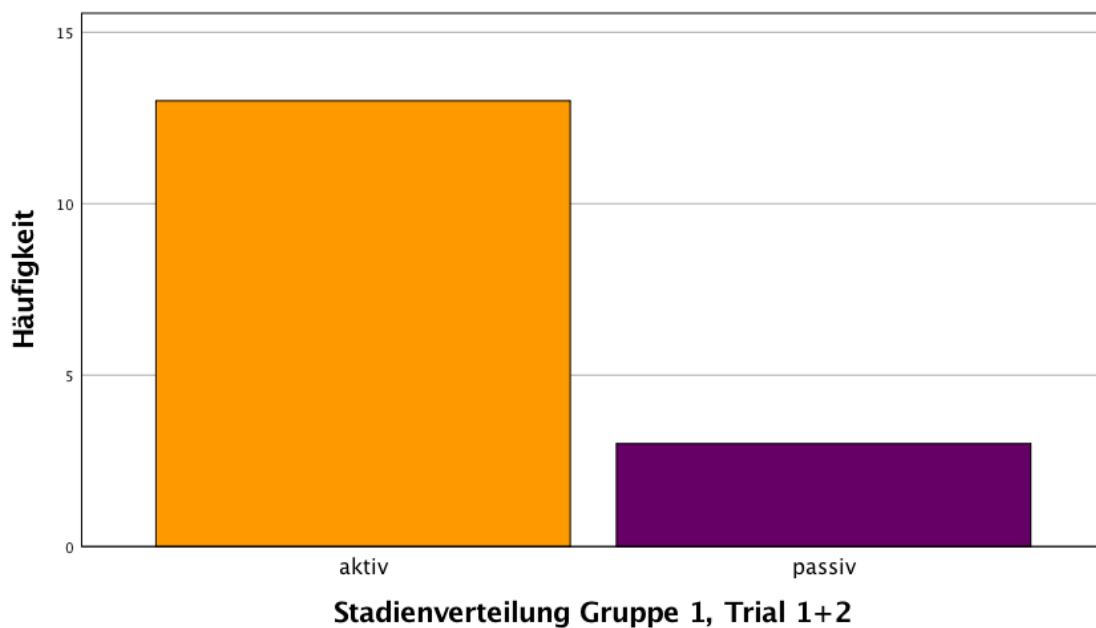


Abbildung 28: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 in beiden Trials zusammen folgende Beobachtungen (n= 77): Bei den Messungen unter Audiostimulation sind 13 Feten im Stadium 1F, 50 Feten im Stadium 2F, vier Feten im Stadium 3F und zehn Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 16: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	13	16,9
	2F	50	64,9
	3F	4	5,2
	4F	10	13
	Gesamt	77	100

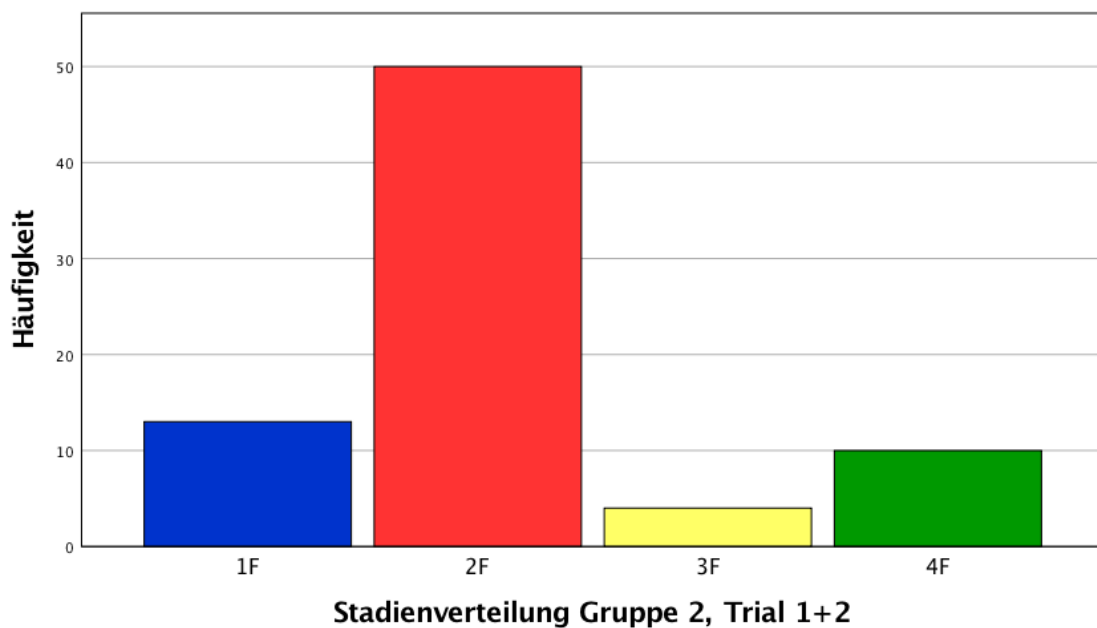


Abbildung 29: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit akustischer Stimulation in beiden Trials

3.1.5 Fetale Verhaltensstadien bei Datensätzen mit Lichtstimulation

Im ersten Trial beträgt $n = 47$ und im zweiten Trial $n = 47$. Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich im ersten Trial wie folgend ($n = 8$): Bei den Feten unter Lichtstimulation wurden sechs Feten im Stadium „aktiv“ und zwei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 17: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	6	75
	Passiv	2	25
	Gesamt	8	100

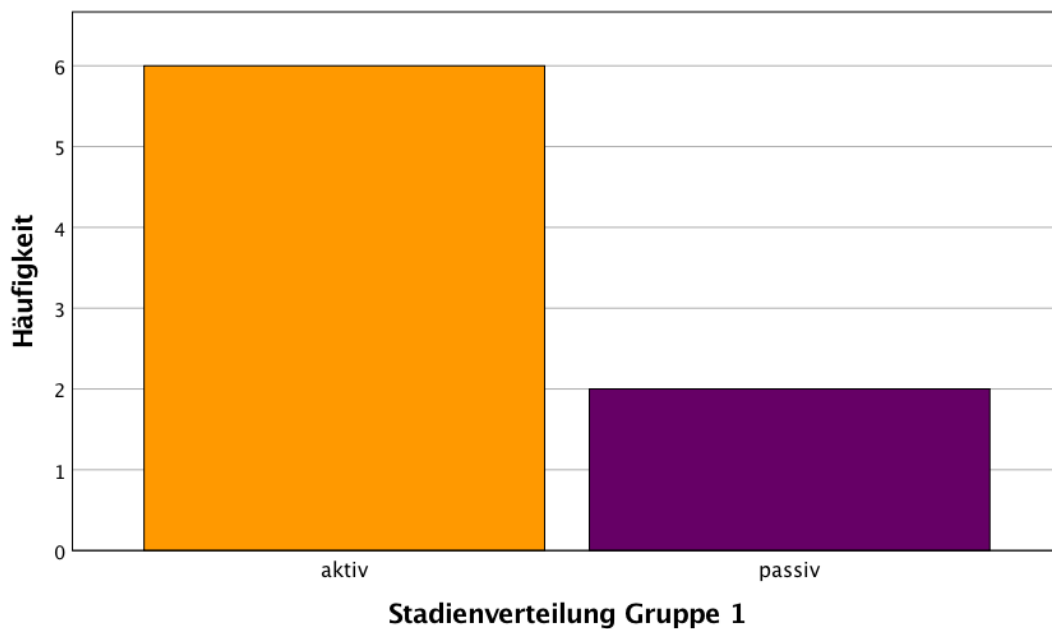


Abbildung 30: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 im ersten Trial folgende Beobachtungen (n= 39): Bei den Messungen unter Lichtstimulationen sind neun Feten im Stadium 1F, 22 Feten im Stadium 2F, drei Feten im Stadium 3F, fünf Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 18: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	9	23,1
	2F	22	56,4
	3F	3	7,7
	4F	5	12,8
	Gesamt	39	100

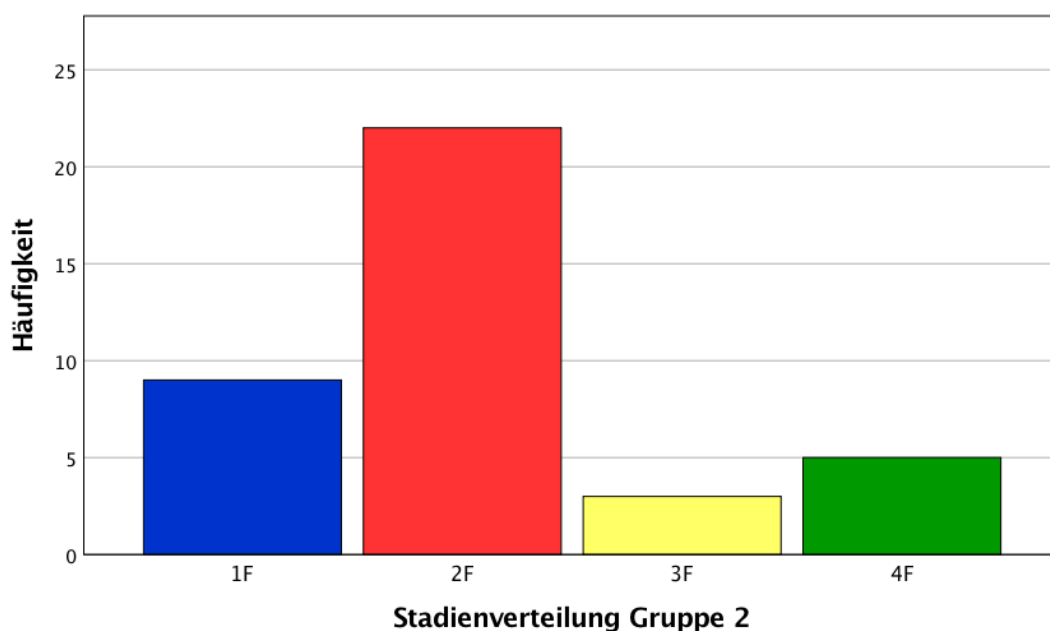


Abbildung 31: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im ersten Trial

Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich im zweiten Trial wie folgend (n= 8): Bei den Feten unter Lichtstimulation wurden fünf Feten im Stadium „aktiv“ und drei Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 19: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	5	62,5
	Passiv	3	37,5
	Gesamt	8	100

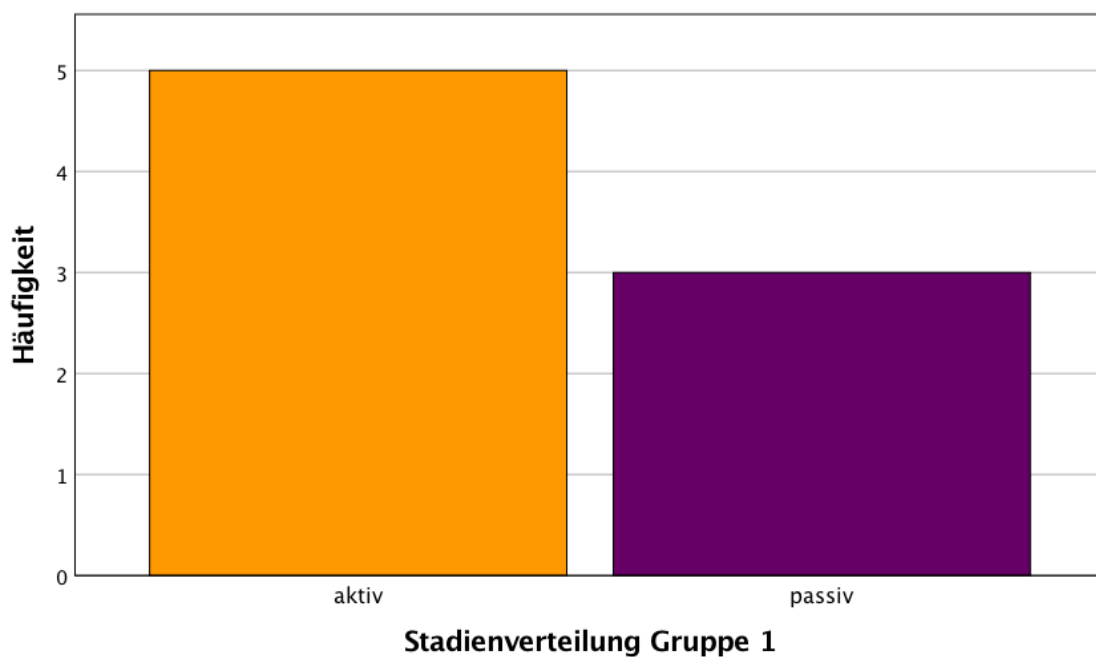


Abbildung 32: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 im zweiten Trial folgende Beobachtungen (n= 39): Bei den Messungen unter Lichtstimulationen sind acht Feten im Stadium 1F, 22 Feten im Stadium 2F, zwei Feten im Stadium 3F, sieben Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 20: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	8	20,5
	2F	22	56,4
	3F	2	5,1
	4F	7	17,9
	Gesamt	39	100

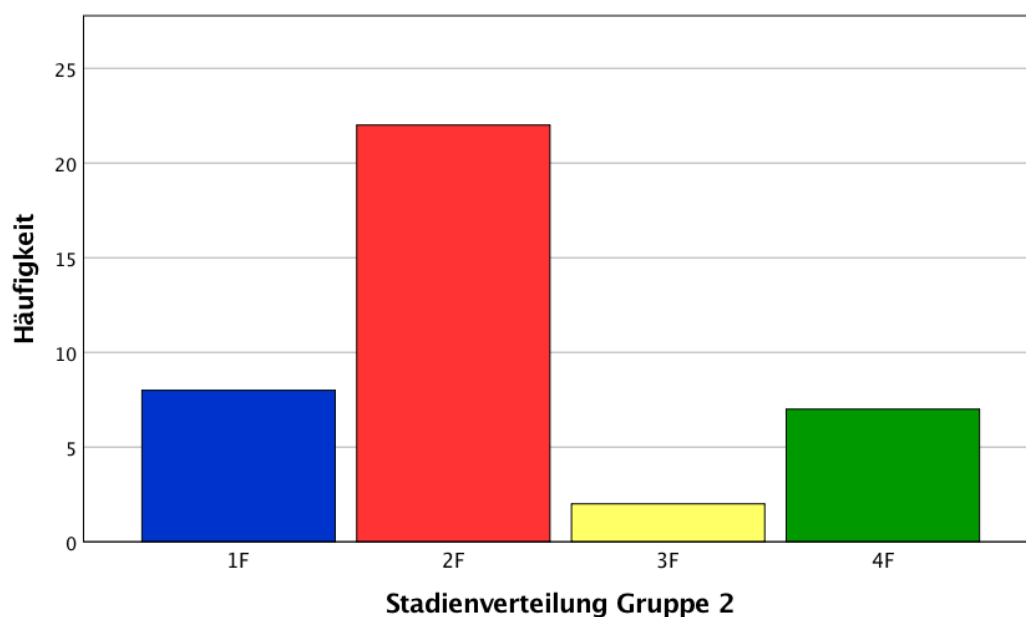


Abbildung 33: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation im zweiten Trial

Die Verhaltensstadien bei den Feten in Gruppe 1 verteilen sich in beiden Trials zusammen wie folgend (n= 16): Bei den Feten unter Lichtstimulation wurden elf Feten im Stadium „aktiv“ und fünf Feten im Stadium „passiv“ detektiert.

Tabelle 21: Häufigkeiten der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	11	69
	Passiv	5	31
	Gesamt	16	100

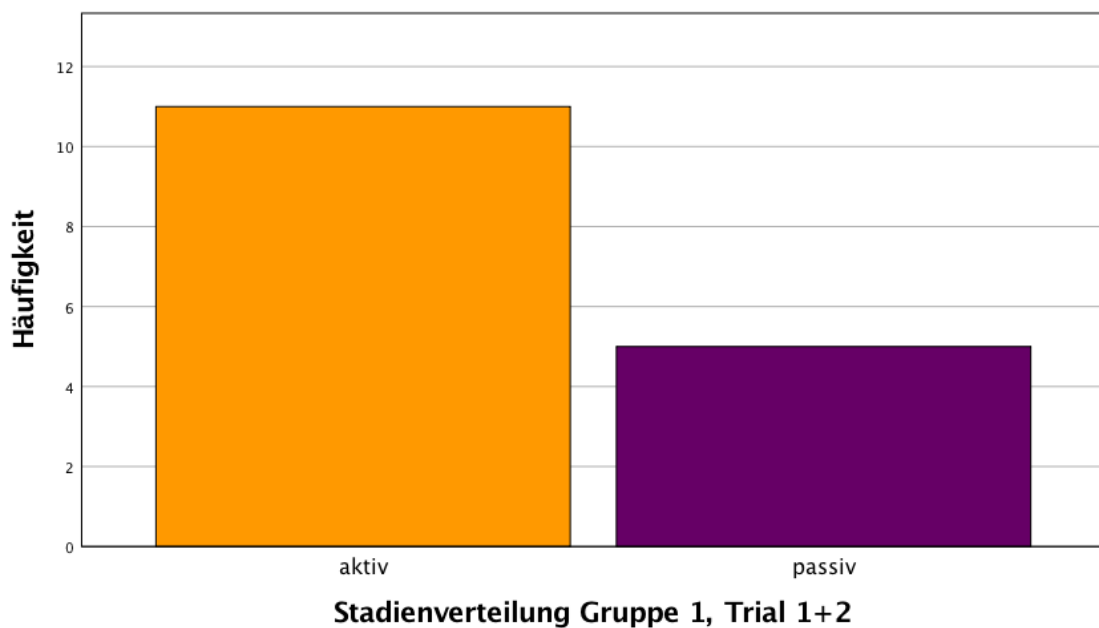


Abbildung 34: Verteilung der zwei Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 1 (≤ 32 . SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials

Im Rahmen der statistischen Auswertung ergeben sich für die Stadienverteilung der Feten in Gruppe 2 in beiden Trials zusammen folgende Beobachtungen (n= 78): Bei den Messungen unter Lichtstimulationen sind 17 Feten im Stadium 1F, 44 Feten im Stadium 2F, fünf Feten im Stadium 3F, zwölf Feten im Stadium 4F nachgewiesen.

Tabelle 22: Häufigkeiten der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	1F	17	21,8
	2F	44	56,4
	3F	5	6,4
	4F	12	15,4
	Gesamt	78	100

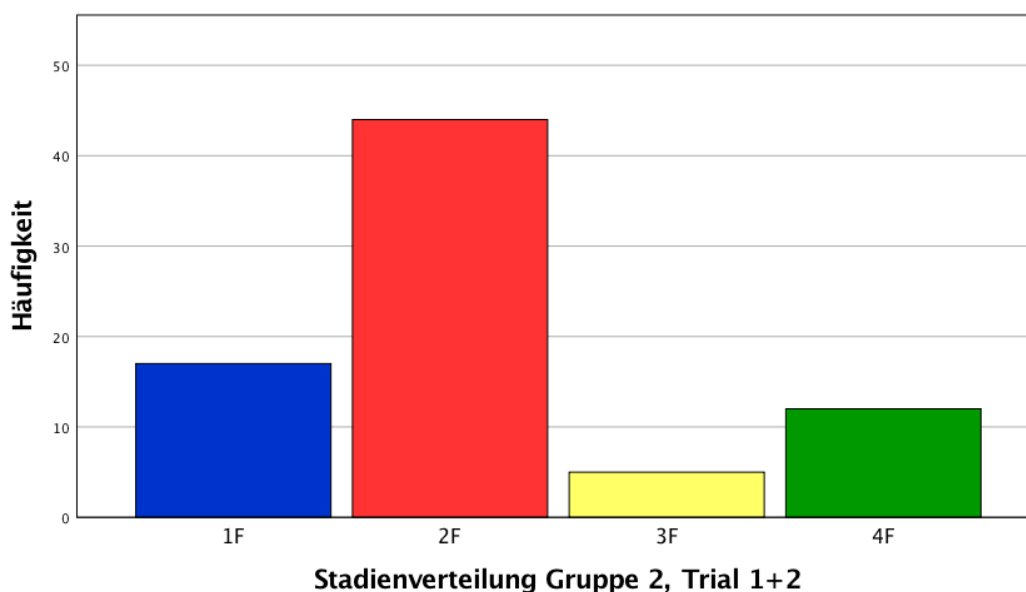


Abbildung 35: Verteilung der vier Verhaltensstadien nach Nijhuis in Gruppe 2 (> 32. SSW) bei den Messungen mit visueller Stimulation in beiden Trials

3.1.6 Vergleich der Verhaltensstadien bei Datensätzen ohne Stimulation, mit Tonstimulation und mit Lichtstimulation. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen.

Um zu analysieren, ob bei Feten unter Ton- und Lichtstimulation aller Altersgruppen häufiger aktive Verhaltensstadien (aktiv, 2F, 4F) auftreten als bei Feten während der Messung ohne Stimulation, wird der Friedman-Test für mehrere Variablen angewendet. Hierbei ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der aktiven und passiven Stadien zwischen den Feten unter Stimulation im Vergleich zu den Feten ohne Stimulation ($\chi^2(2) = 0,099$, $p = 0,952$ $N = 44$).

Für die Analyse der Fragestellung ob Feten unter Ton- und Lichtstimulation signifikant häufiger im aktiven Stadium zu finden sind als Feten ohne Stimulation, wurde zusätzlich der Cochrans Q-Test für dichotome abhängige Variablen verwendet. Hier wurde also bei den abhängigen Variablen nur aktiv oder passiv berücksichtigt und nicht, wie beim Friedman-Test, die Stadien 1F-4F und aktiv/ passiv. Deskriptiv ist der Anteil des aktiven Stadiums unter Audiostimulation höher als unter Spontanaktivität. Dieser Unterschied wird jedoch nicht signifikant ($Q(2) = 1,524$, $p = 0,467$ $N = 44$).

Bei einigen Messaufzeichnungen konnte man beobachten, dass sich das fetale Verhaltensstadium innerhalb der beiden fünfminütigen Trials von einem aktiven auf ein passives Stadium oder umgekehrt änderte. Bei den Messungen unter Audiostimulation trifft dies auf sechs Feten, bei den Messungen unter Lichtstimulation auf drei Feten und bei den Spontanmessungen auf neun Feten zu. Bei allen anderen Messungen springen die Feten innerhalb der zehn Minuten nicht zwischen den aktiven und passiven Stadien hin und her. Um eine bessere Vergleichbarkeit bei den nachfolgenden Auswertungen zu erzielen werden die beiden Trials zusammengelegt und nachfolgend nur noch zwischen aktiven und passiven Stadien unterschieden. Bei den oben aufgeführten Feten mit Stadienänderung innerhalb der beiden Trials wird das Stadium ausgewählt, welches die meiste Zeit innerhalb der zehn Minuten zu finden ist. Um als

Stadium klassifiziert zu werden, müssen mindestens drei Minuten lang eindeutig die Kriterien aus Tabelle 1 erfüllt sein.

Tabelle 23: Verteilung der aktiven (aktiv, 2F, 4F) und passiven (passiv, 1F, 3F) Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen ohne Stimulation

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	32	69,6
	Passiv	15	30,4
	Gesamt	46	100

Tabelle 24: Verteilung der aktiven (aktiv, 2F, 4F) und passiven (passiv, 1F, 3F) Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen mit akustischer Stimulation

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	37	80,4
	Passiv	9	19,6
	Gesamt	46	100

Tabelle 25: Verteilung der aktiven (aktiv, 2F, 4F) und passiven (passiv, 1F, 3F) Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen mit visueller Stimulation

Verhaltensstadien		Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in %
Gültig	Aktiv	33	70,2
	Passiv	14	29,8
	Gesamt	47	100

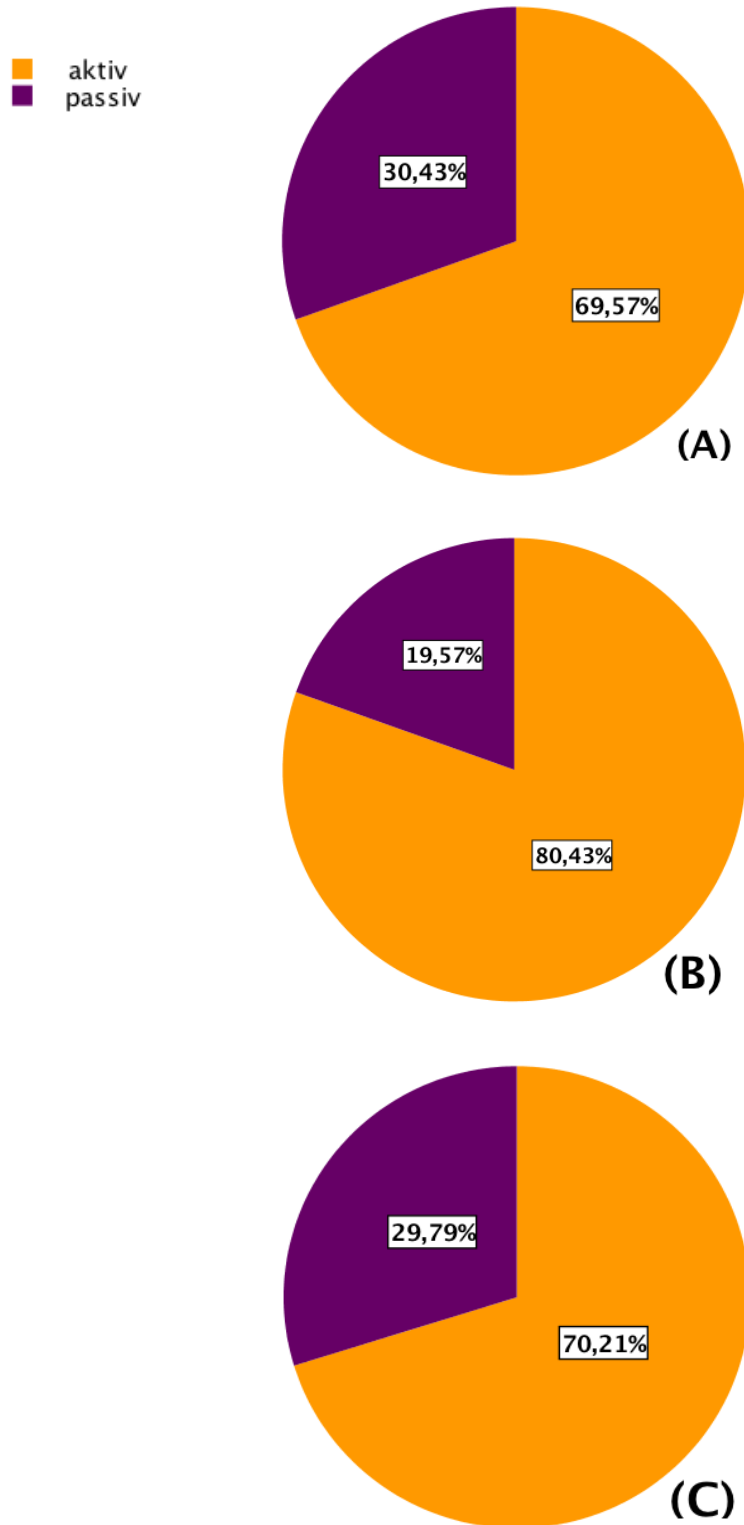


Abbildung 36: Verteilung der aktiven (aktiv, 2F, 4F) und passiven (passiv, 1F, 3F) Verhaltensstadien aller Altersgruppen bei den Messungen ohne Stimulation (A), mit akustischer Stimulation (B) und mit visueller Stimulation (C) in Prozent

3.2 Fetale evozierte Hirnpotentiale

3.2.1 Akustisch evozierte Potentiale (AER)

Bei der Auswertung der akustisch evozierten Hirnpotentiale werden die Datensätze der Probandinnen im oben aufgeführten Kollektiv verwendet (n= 48). Hiervon sind alle 48 Datensätze auswertbar, was eine Detektionsrate von 100 % ergibt.

Tabelle 26: Detektionsraten bei der Auswertung der Hirnantworten bei den zehnminütigen Messungen mit akustischer Stimulation für alle Altersgruppen

Datensätze		Latenzen	Amplituden
Gesamt	Anzahl	48	48
	Auswertbar	48	48
	Detektionsrate in %	100	100

Im Rahmen der Analyse werden die Latenzen und Amplituden während der zehnminütigen Messaufzeichnung untersucht.

Die Latenzen der akustisch evozierten Potentiale liegen durchschnittlich bei 247,7 ms. Die früheste Latenz wird bei 101 ms und die späteste Latenz bei 483 ms detektiert. Die Standardabweichung beträgt 101,4 ms.

Die Amplituden der akustisch evozierten Potentiale liegen durchschnittlich bei 7,6 fT. Die höchste Amplitude wird bei 30,1 fT und die niedrigste Amplitude bei 4,1 fT detektiert. Die Standardabweichung beträgt 4,4 fT.

Tabelle 27: Latenzen und Amplituden der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

	Latenzen in ms	Amplitude in fT
N	48	48
Mittelwert	247,7	7,6
Standardabweichung	101,4	4,4
Minimum	101	4,1
Maximum	483	30,1

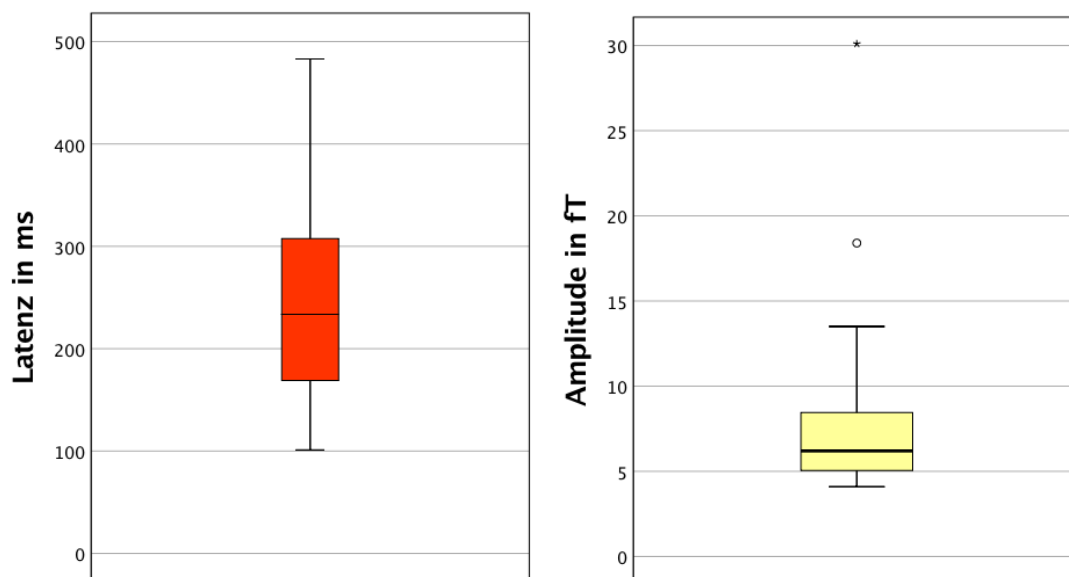


Abbildung 37: Boxplots für die Latenzen in ms und Amplituden in fT der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) aller Altersgruppen. Die Boxen zeigen den Interquartilsabstand, der Zahlenbereich, in dem 50 % aller Werte enthalten sind. Die horizontale Linie in den Boxen markiert das 50%-Quantil, also den Median. Der vertikale Balken der Boxen markiert den Bereich, in dem alle Werte vorkommen. Eine Ausnahme sind die runden Ausreißer, welche im Bereich zwischen 1,5 und 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen und als Sternchen markierte Ausreißer, welche mehr als 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen.

3.2.2 Visuell evozierte Potentiale (VER)

In die Auswertung der visuell evozierten Hirnpotentiale werden ebenfalls die oben genannten 48 Probandinnen des Kollektivs eingeschlossen. Bei drei Datensätzen kann aufgrund von Signalstörungen und technischen Defekten keine Analyse durchgeführt werden. Die Detektionsrate liegt somit bei 94 %.

Tabelle 28: Detektionsraten bei der Auswertung der Hirnantworten bei den zehnminütigen Messungen mit visueller Stimulation für alle Altersgruppen

Datensätze		Latenzen	Amplituden
Gesamt	Anzahl	48	48
	Auswertbar	445	45
	Detektionsrate in %	94	94

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale liegen durchschnittlich bei 246,8 ms. Die früheste Latenz wird bei 86 ms und die späteste Latenz bei 471 ms detektiert. Die Standardabweichung beträgt 106,4 ms.

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale liegen durchschnittlich bei 11,2 fT. Die höchste Amplitude wird bei 31,0 fT und die niedrigste Amplitude bei 3,7 fT detektiert. Die Standardabweichung beträgt 6,8 fT.

Tabelle 29: Latenzen und Amplituden der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

	Latenzen in ms	Amplitude in fT
N	45	45
Mittelwert	246,8	11,2
Standardabweichung	106,4	6,8
Minimum	86	3,7
Maximum	471	31

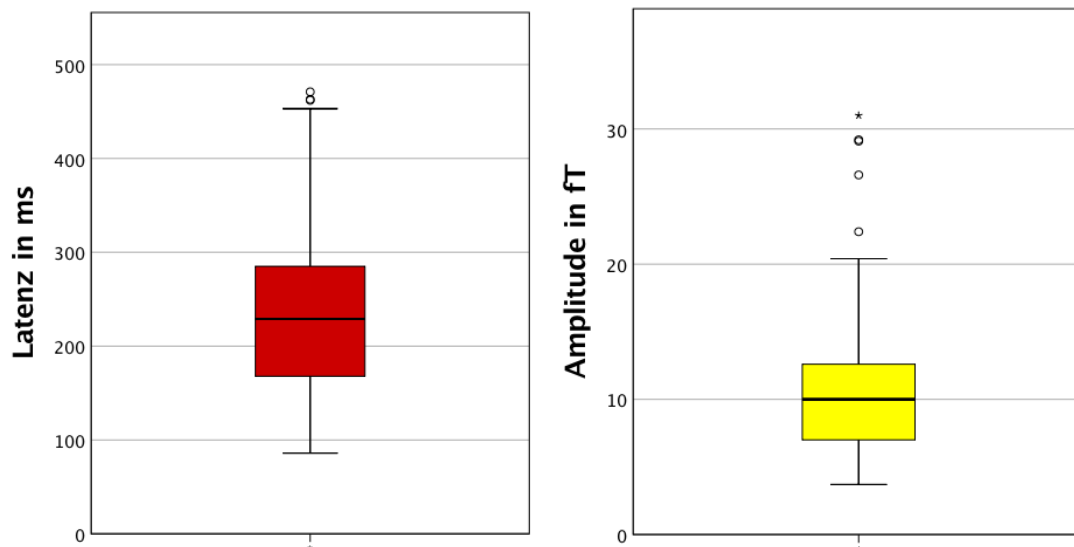


Abbildung 38: Boxplots für die Latenzen in ms und Amplituden in fT der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) aller Altersgruppen. Die Boxen zeigen den Interquartilsabstand, der Zahlenbereich, in dem 50 % aller Werte enthalten sind. Die horizontale Linie in den Boxen markiert das 50%-Quantil, also den Median. Der vertikale Balken der Boxen markiert den Bereich, in dem alle Werte vorkommen. Eine Ausnahme sind die runden Ausreißer, welche im Bereich zwischen 1,5 und 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen und als Sternchen markierte Ausreißer, welche mehr als 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen

3.2.3 Vergleich der Latenzen zwischen AER und VER

Zur Überprüfung der Normalverteilung der Variablen wird der Kolmogorof-Smirnov-Anpassungstest angewendet. Dieser ergibt für die Latenzen der AER ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,2$) und somit handelt es sich um normalverteilte Variablen. Bei den Latenzen der VER ist das Ergebnis signifikant ($p=0,073$) und die Daten somit nicht normalverteilt, jedoch weist der Wert einen Trend auf.

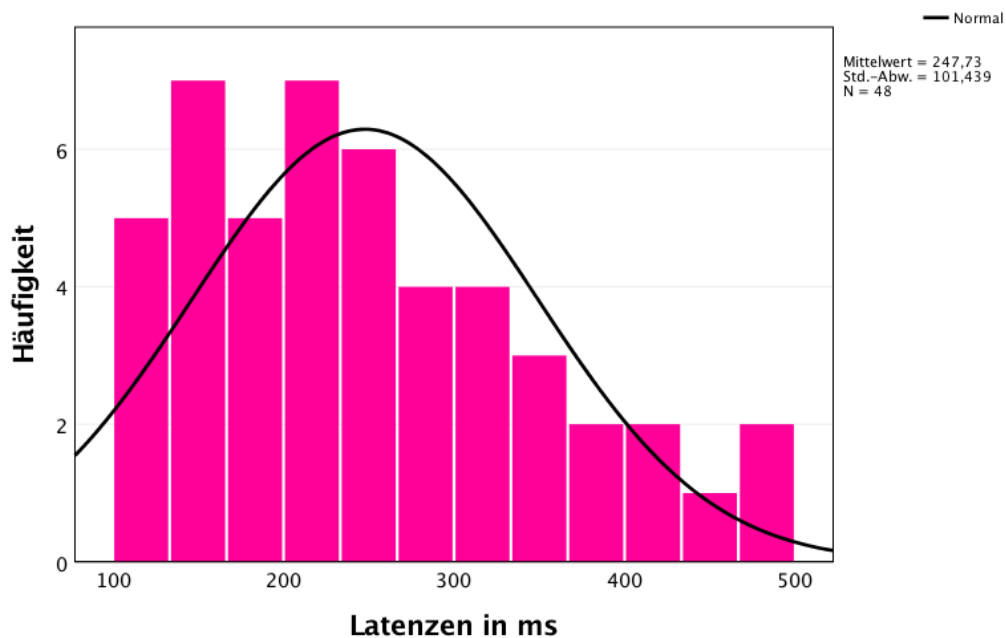


Abbildung 39: Histogramm mit der Normalverteilung der Latenzen in ms bei den akustisch evozierten Hirnpotentialen (AER)

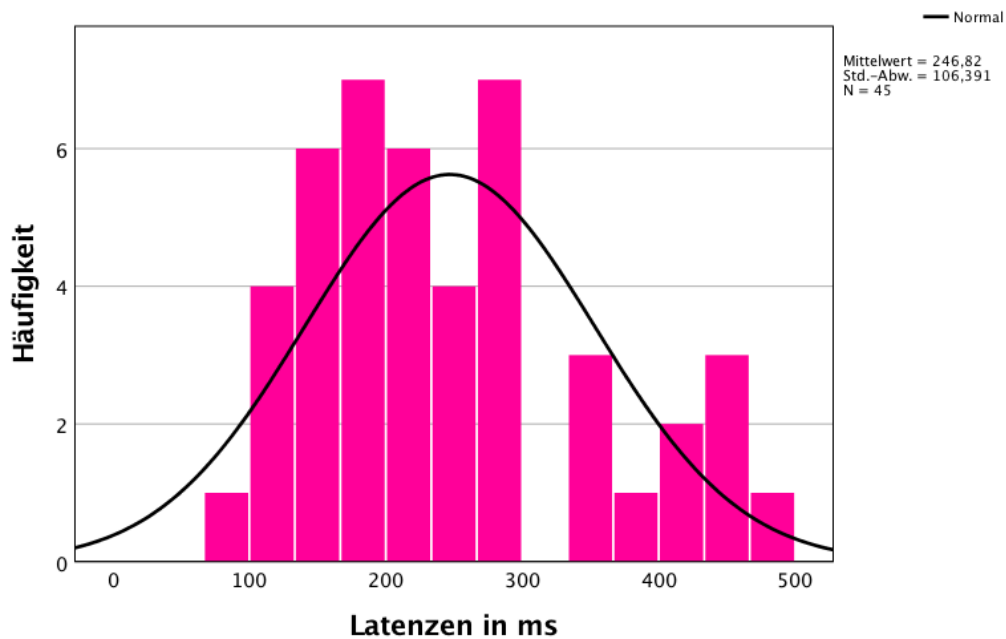


Abbildung 40: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Latenzen in ms bei den visuell evozierten Hirnpotentialen (VER)

Um den Unterschied der Latenzen zwischen den evozierten Potentialen unter Ton- und Lichtstimulation zu untersuchen, findet der t-Test für verbundene Stichproben Anwendung. Da es sich um eine verbundene Stichprobe handelt, können nur die Datensätze verwendet werden, welche sowohl bei den VER als auch AER auswertbar sind ($n=45$). Hierbei ergibt sich kein signifikantes Ergebnis ($t(44)=0,237$, $p=0,841$). Es gibt also keine Unterschiede im zeitlichen Auftreten der Latenzen zwischen den AER- und VER- Aufzeichnungen.

Tabelle 30: Vergleich der Latenzen in ms der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) und der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

		Latenzen AER	Latenzen VER
N	Gültig	48	45
	Fehlend	0	3
Mittelwert		247,7	246,8
Median		233,5	229
Standardabweichung		101,4	106,4
Minimum		101	86
Maximum		438	471

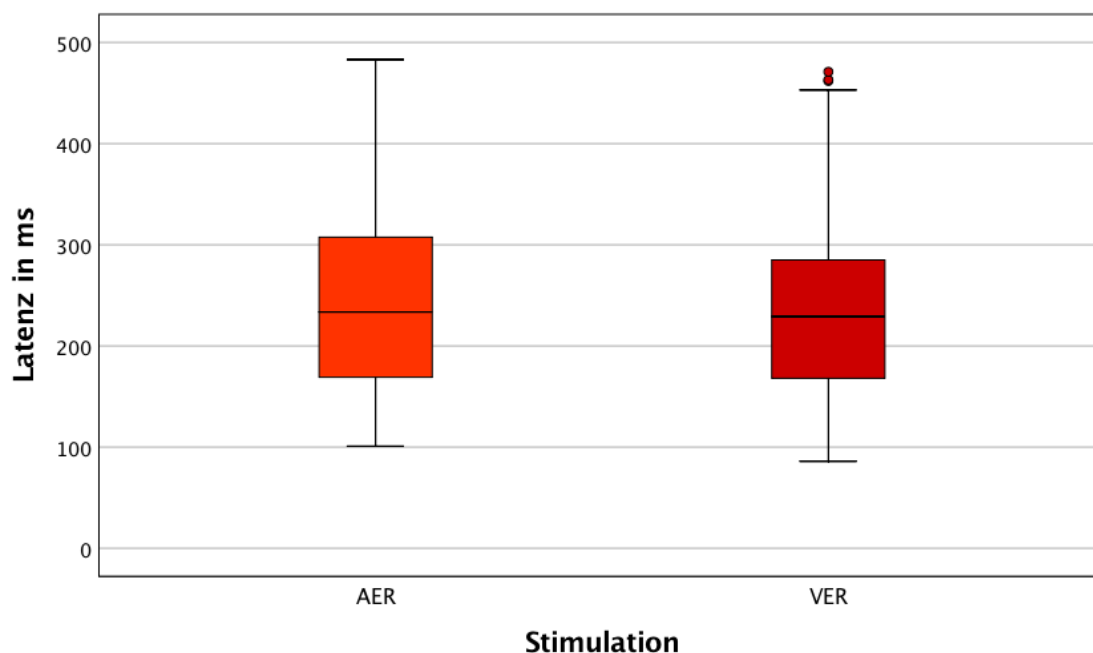


Abbildung 41: Boxplots für die Latenzen in ms der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) und der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) aller Altersgruppen. Die Boxen zeigen den Interquartilsabstand, der Zahlenbereich, in dem 50 % aller Werte enthalten sind. Die horizontale Linie in den Boxen markiert das 50%-Quantil, also den Median. Der vertikale Balken der Boxen markiert den Bereich, in dem alle Werte vorkommen. Eine Ausnahme sind die runden Ausreißer, welche im Bereich zwischen 1,5 und 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen.

3.2.4 Vergleich der Amplituden zwischen AER und VER

Für die Überprüfung der Normalverteilung der Variablen wird der Kolomogonof-Smirnov-Anpassungstest angewendet. Dieser ergibt für die Amplituden der AER ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,005$) und somit nicht normalverteilte Variablen. Bei den Latenzen der VER ist das Ergebnis ebenfalls signifikant ($p = 0,00$) und die Daten somit nicht normalverteilt.

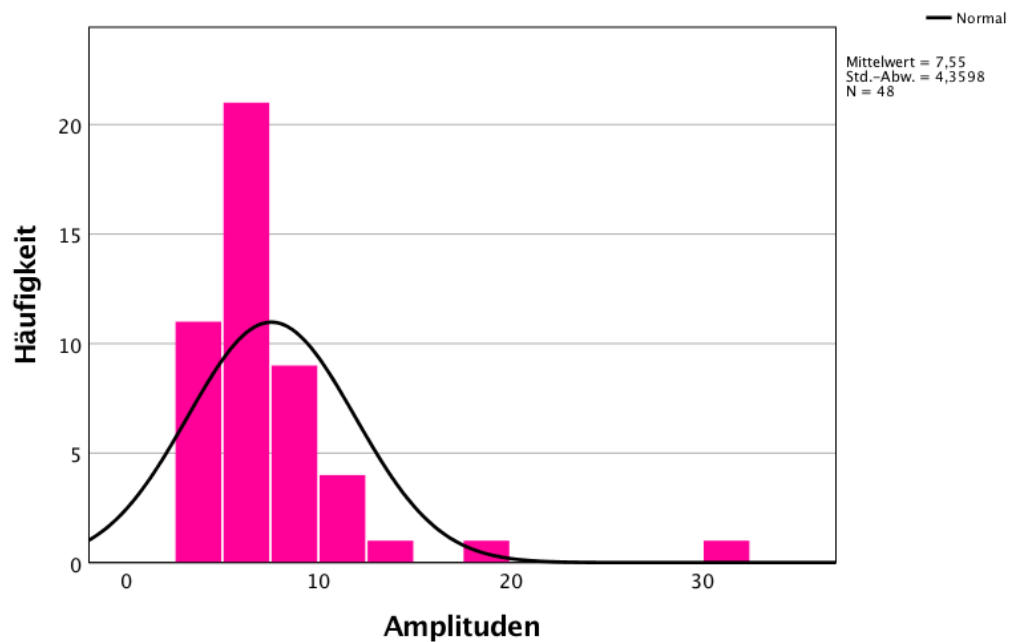


Abbildung 42: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Amplituden in fT bei den akustisch evozierten Hirnpotentialen (AER)

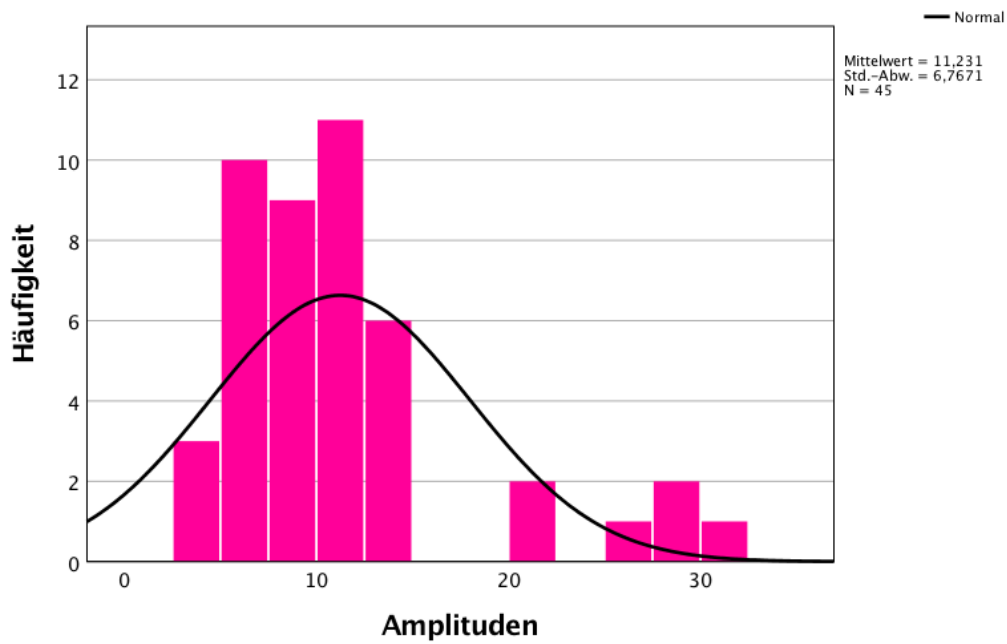


Abbildung 43: Histogramm mit der Nichtnormalverteilung der Amplituden in fT bei den visuell evozierten Hirnpotentialen (VER)

Um den Unterschied der Amplituden zwischen den evozierten Potentialen unter Ton- und Lichtstimulation zu untersuchen, findet der Wilcoxon-Test Anwendung. Hierbei ergibt sich folgendes Ergebnis: Die Amplituden der VER sind signifikant höher als die der AER (11,2 +/- 6,8 fT vs. 7,6 +/- 4,4 fT, $Z = -3,691$, $p < 0,001$).

Tabelle 31: Amplituden in fT der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) und der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

		Amplituden AER	Amplituden VER
N	Gültig	48	45
	Fehlend	0	3
Mittelwert		7,6	11,2
Median		6,2	10
Standardabweichung		4,4	6,8
Minimum		4,1	3,7
Maximum		30,1	31

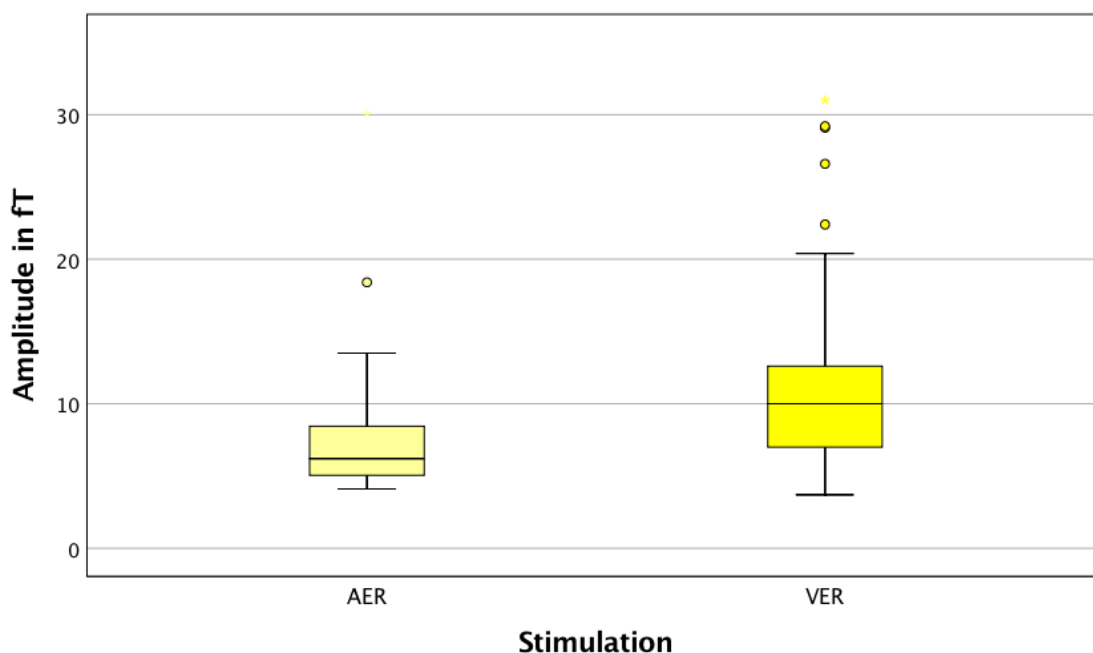


Abbildung 44: Boxplots für die Amplituden in fT der akustisch evozierten Hirnpotentiale (AER) und der visuell evozierten Hirnpotentiale (VER) aller Altersgruppen. Die Boxen zeigen den Interquartilsabstand, der Zahlenbereich, in dem 50 % aller Werte enthalten sind. Die horizontale Linie in den Boxen markiert das 50%-Quantil, also den Median. Der vertikale Balken der Boxen markiert den Bereich, in dem alle Werte vorkommen. Eine Ausnahme sind die runden Ausreißer, welche im Bereich zwischen 1,5 und 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen und als Sternchen markierte Ausreißer, welche mehr als 3 Boxlängen über oder unter dem Wertebereich liegen.

Einen Einfluss des Abstandes des fetalen Hirnes im mütterlichen Abdomen auf die Amplitude der VER und AER wurde ebenfalls untersucht. Hierfür wurde geprüft, ob sich die Korrelationskoeffizienten der beiden Korrelationen zwischen dem Abstand von der fetalen Falx cerebri zur mütterlichen Hautoberfläche und Amplitude der VER bzw. der AER voneinander unterscheiden, indem eine z-Transformation nach Fischer durchgeführt und die Konfidenzintervalle berechnet wurden. Der Abstand der Falx cerebri des fetalen Kopfes zur Haut des mütterlichen Abdomens wurde aus den aufgezeichneten Ultraschalldaten vor und nach der Messung entnommen und ein Mittelwert hieraus gebildet.

Die Konfidenzintervalle überschneiden sich ($z(\text{VER})= 0,094278338$, $z(\text{AER})= 0,07815876$), die beiden Korrelationskoeffizienten unterscheiden sich nicht signifikant und somit kann ein Unterschied des Einflusses des Abstandes zur Falx auf die Amplituden zwischen AER und VER nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 32: Ergebnis der z-Transformation nach Fischer auf Unterschied des Einflusses des Abstandes zur Falx cerebri auf die Amplituden zwischen AER und VER

	VER	AER
z	0,094278338	0,07815876
σ	0,15430335	0,1490712
Untergrenze des 95 %- Konfidenzintervalls	-0,208156227	-0,2140208
Obergrenze des 95 %- Konfidenzintervalls	0,396712904	0,37033831

3.3. Vergleich der VER- und AER- Latenzen und Amplituden in Bezug auf das fetale Verhaltensstadium

Um herauszufinden ob die Latenzen der evozierten Hirnpotentiale unter Licht- und Tonstimulation signifikant früher bei aktiven Verhaltensstadien auftreten als bei passiven Verhaltensstadien wird eine ANOVA durchgeführt. Hierbei wird bei den Stadien aller Altersgruppen zwischen aktiv (aktiv, 2F und 4F zusammengefügt) und passiv (passiv, 1F und 3F zusammengefügt) unterschieden (n= 45).

Dabei ergibt sich kein Haupteffekt des Stadiums auf die Latenz ($F(1)= 2,12$, $p= 0,149$).

Um den Einfluss des Gestationsalters auf die Latenz zu berücksichtigen und das Ergebnis genauer darstellen zu können, wird bei einer weiteren ANOVA die Schwangerschaftswoche als Kovariate eingefügt. Hierbei ergibt sich kein Haupteffekt der Stimulation auf die Latenz ($F(1)= 0,696$, $p= 0,406$). Ebenfalls gibt es kein Haupteffekt des Stadiums auf die Latenz ($F(1)= 1,969$, $p= 0,164$) und kein Haupteffekt der Schwangerschaftswoche auf die Latenz ($F(1)= 0,133$, $p= 0,717$).

Eine Interaktion von Stimulation und Stadium auf die Latenz kann mit der ANOVA verneint werden, die Stimulationsinteraktion beträgt ($F(1)= 2,269$, $p= 0,136$).

Bei einer weiteren Analyse werden die Datensätze der Feten bis einschließlich der 32. SSW entfernt (n= 35). Nun wird untersucht ob ein Haupteffekt auf die Latenz bei den Stadien 1F, 2F, 3F und 4F auftritt. Dieser ist ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

Um zu analysieren ob die Amplituden der evozierten Hirnpotentiale unter Licht- und Tonstimulation signifikant höher bei aktiven Verhaltensstadien sind als bei passiven Verhaltensstadien wird ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser Test wird bei nicht-normalverteilten Variablen durchgeführt, was auf die Amplituden der AER und VER zutrifft.

Hierfür müssen zwei separate Tests durchgeführt werden.

Im ersten Teil wird das Stadium in Bezug auf die Amplitude der Audiodatensätze untersucht. Der Kruskal-Wallis-Test mit der Unterscheidung der Stadien zwischen aktiv (aktiv, 2F und 4F) und passiv (passiv, 1F und 3F) (n= 48) ergibt keinen signifikanten Haupteffekt des Verhaltensstadiums auf die Amplitude ($\chi^2(1)= 0,352$, $p= 0,553$).

Bei einer weiteren Analyse werden die Datensätze der Feten vor der 32. SSW entfernt (n= 38). Der Kruskal-Wallis-Test mit der Unterscheidung der Stadien 1F, 2F, 3F, 4F der älteren Gruppen ergibt keinen signifikanten Haupteffekt des Verhaltensstadiums auf die Amplitude ($\chi^2(3)= 2,384$, $p= 0,497$).

Im zweiten Teil wird das Stadium in Bezug auf die Amplitude der Lichtdatensätze untersucht. Der Kruskal-Wallis-Test mit der Unterscheidung der Stadien zwischen aktiv (aktiv, 2F und 4F) und passiv (passiv, 1F und 3F) (n= 48) ergibt keinen signifikanten Haupteffekt des Verhaltensstadiums der VER auf die Amplitude ($\chi^2(1)= 0,195$, $p= 0,659$).

Bei einer weiteren Analyse werden die Datensätze der Feten bis einschließlich der 32. SSW entfernt (n= 38). Der Kruskal-Wallis-Test mit der Unterscheidung der Stadien 1F, 2F, 3F, 4F der älteren Gruppen ergibt keinen signifikanten Haupteffekt des Verhaltensstadiums der VER auf die Amplitude ($\chi^2(3)= 3,366$, $p= 0,339$).

Tabelle 33: Verteilung der Latenzen in ms und der Amplituden in fT bei den akustisch- und visuell evozierten Hirnpotentialen (AER/VER) bei den aktiven und passiven Verhaltensstadien

	Latenz		Amplitude	
	AER	VER	AER	VER
Aktiv	261,4	246,4	7,3	11
Passiv	188,4	247,9	8,8	11,8

4. Diskussion

Die Messmethode der fetalen Magnetoenzephalographie ermöglicht es Herz- und Hirnaktivität ohne klinisches Risiko für Mutter und Kind aufzuzeichnen.

Das Ziel der Studie war es drei Hauptfragestellungen zur Durchführung von fMEG-Studien zu untersuchen. Zum einen wurden die Latenzen und Amplituden der visuell- und akustisch evozierten Hirnpotentiale verglichen, um eine Vergleichbarkeit zwischen Ton- und Lichtstimulation zu untersuchen.

Weiterhin wurde untersucht ob die Stimulationsart (Ton versus Licht) beziehungsweise die Stimulation generell im Vergleich zu Messungen ohne Stimulation einen Einfluss auf die fetalen Verhaltensstadien hat.

Außerdem wurde analysiert ob Latenzen zeitlich früher und Amplituden höher auftreten, wenn sich die Feten in aktiven Verhaltensstadien (aktiv, 2F, 4F) befinden.

4.1. Fetale Verhaltensstadien

Die Frage nach der unterschiedlichen Verteilung der fetalen Verhaltensstadien während der Ton- und Lichtstimulation beziehungsweise ohne Stimulation wurde in der vorliegenden Studie untersucht und beantwortet. Hierfür bediente man sich der Einteilung der fetalen Verhaltensstadien, welche von Nijhuis et al. (1982) anhand gesunder Feten entwickelt wurde. Beschrieben wurde in ihrer Studie ebenfalls, dass bei 80 % der Feten über der 36. Schwangerschaftswoche ein Verhaltensstadium detektierbar war, bei jüngeren Feten lagen die Detektionsraten niedriger (Nijhuis et al., 1982).

Um für die vorliegende Arbeit möglichst hohe Detektionsraten zu erreichen, wurden deshalb Feten aus höheren Schwangerschaftswochen (31. Bis 41. SSW) ausgewählt.

Mittels fetaler Magnetokardiografie (fMKG) ist es möglich Bewegungen und Herzsignale abzuleiten und somit fetale Verhaltensstadien mit einer nicht-invasiven Methode zu bestimmen, was vorherige Studien zeigten (Zhao & Wakai, 2002), (Govindan et al., 2011).

Eine Studie von Maeda, Tatsumura, and Utsu (1999) belegte, dass fetale Verhaltensstadien ohne die Berücksichtigung von fetalen Augenbewegungen ausgewertet werden können. Das Kriterium fetaler Augenbewegungen wurde mittels der fetalen Magnetokardiografie (fMKG), wie auch in dieser Studie, nicht detektiert.

Sonanini et al. (2014) haben beschrieben, dass die fetalen Verhaltensstadien über den Tag hinweg stabil sind und deshalb Messungen unabhängig von der Tageszeit durchgeführt werden können. Messungen für die vorliegende Studie fanden in der Regel vormittags statt, jedoch nicht zu denselben Uhrzeiten.

Einen Zeiteffekt auf Verhaltensstadienänderungen während der 30-minütigen fMEG-Messung konnte von Kiefer-Schmidt et al. (2013) nicht nachgewiesen werden und wurde deshalb in der zu Grunde liegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Da diese Arbeitsgruppe jedoch einen Effekt der Tonstimulation auf das Stadium im Vergleich zu Spontanmessungen festgestellt hat, wurde in der vorliegenden Studie die Reihenfolge der Stimulation (Ton & Licht) randomisiert, aber stets vor der Spontanmessung durchgeführt.

Bei der zugrundeliegenden Arbeit wurden fetale Verhaltensstadien sowohl in Ruhe als auch unter Ton- und Lichtstimulation bestimmt.

4.1.1. Fetale Stadienverteilung ohne Stimulation

Die unter spontanen Bedingungen ausgewerteten Verhaltensstadien können mit den beiden in Tabelle 34 aufgeführten Studien von Pillai and James (1990a) und H. Schneider, Husslein, P.-W., Schneider, K.-T.M. (2004) verglichen werden. Bei der vorliegenden Studie wurden bei der Gruppe 2 mit den Feten über der 32. SSW mit einem Anteil von 22 % etwas weniger Feten im Stadium 1F als bei den verglichenen Studien detektiert. Dafür wurden mehr Feten im Stadium 3F detektiert (8 %). Die Stadien 1F und 3F sind beides passive Verhaltensstadien und somit stimmt das Verhältnis der aktiven zu den passiven Stadien gesamt mit den oben genannten Studien überein. Die unterschiedliche Verteilung zwischen 1F und 3F könnte an verschiedenen gewichteten visuellen Auswertungskriterien der unterschiedlichen Arbeitsgruppen liegen. Bei den aktiven Stadien 2F und 4F findet man lediglich etwas mehr Feten im Stadium 4F als bei den verglichenen Studien (12 %), diese Unterschiede sind minimal.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Brandle et al. (2015), welche sowohl bei der visuellen als auch bei der automatischen Stadienauswertung etwas seltener das Stadium 1F und etwas häufiger das Stadium 2F und 4F detektierten, als die Studien von Pillai and James (1990a) und H. Schneider, Husslein, P.-W., Schneider, K.-T.M. (2004) (siehe Tabelle 34).

Bei allen Studien ist die Anzahl der Feten in aktiveren Verhaltensstadien höher. Die vergleichbare Verteilung der fetalen Verhaltensstadien lässt darauf schließen, dass alle gemessenen Feten eine normale zentralnervöse Entwicklung verzeichnen.

4.1.2. Fetale Stadienverteilung unter Tonstimulation

Bei den Feten mit Messaufzeichnungen unter auditorischer Stimulation erfolgte ebenfalls eine visuelle Verhaltensstadienanalyse mithilfe von Aktokardiogrammen. Hier befinden sich bei den Feten über der 32. SSW in Gruppe 2 weniger Feten im passiven Stadium 1F (17 %) und mehr Feten im aktiven Stadium 4F (13 %), als unter Spontanbedingungen. Diese Ergebnisse sind deskriptiv erkennbar, jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenfalls ist ein leichter Anstieg der Feten im aktiven Stadium 2F (65 %) unter Tonstimulation zu erkennen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013), welche eingeteilt in drei Altersgruppen (1= 28.-31. SSW, 2= 32.-35. SSW, 3= 36.-41. SSW) die Stadienverteilung unter Tonstimulation untersuchte. Hierbei ergab sich in der dritten und ältesten Altersgruppe ein signifikant selteneres Auftreten in Stadium 1F (18 %) und ein signifikant häufigeres Auftreten in Stadium 4F (17 %), als unter spontanen Bedingungen (siehe Tabelle 34). Ebenfalls das Auftreten in Stadium 2F (65 %) war in der Studie von Kiefer-Schmidt et al. häufiger zu beobachten, erhielt jedoch keine Signifikanz (2013) (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Vergleich der Verteilung von fetalen Verhaltensstadien der älteren Schwangerschaftswochen mit der Verteilung aus vorhergehenden Studien

Studie	Stimulation	Häufigkeit der Verhaltensstadien in %			
		1F	2F	3F	4F
Vorliegende Studie 33.- 41. SSW	spontan	22	58	8	12
Vorliegende Studie 33.- 41. SSW	audio	17	65	5	13
Vorliegende Studie 33.- 41. SSW	visuell	22	56	6	15
Pillai and James (1990a) 36.- 42. SSW	spontan	38	58	-	9
H. Schneider, Husslein, P.- W., Schneider, K.-T.M. (2004) 36.- 41. SSW	spontan	25-35	56-66	1-3	6-8
Brandle et al. (2015) 33.- 41. SSW (visuelle Stadienerkennung)	spontan	7	72,7	5,2	15,1
Brandle et al. (2015) 33.- 41. SSW (automatische Stadienerkennung)	spontan	24	65,4	-	10,6
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 32.-35. SSW	spontan	47	50	-	3
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 35.- 41. SSW	spontan	43	50	-	7
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 32.- 35. SSW	audio	24	66	-	10
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 35- 41. SSW	audio	18	65	-	17

4.1.3. Vergleich der fetalen Stadienverteilung von jüngeren Feten unter Tonstimulation und ohne Stimulation

In der vorliegenden Studie zeigen sich in Gruppe 1 deskriptiv unter Tonstimulation mit 81 % mehr Feten in den aktiven Verhaltensstadien als bei den Messungen ohne Stimulation, wo sich nur 69 % der Feten in den aktiven Verhaltensstadien zeigen (siehe Tabelle 35). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Kiefer-Schmidt et al. (2013) bei denen 73 % der Feten unter Tonstimulation und 65 % der Feten ohne Stimulation in aktiven Verhaltensstadien zu finden waren (siehe Tabelle 35).

Obwohl die absoluten Zahlen in der vorliegenden Studie noch deutlicher einen Unterschied zeigen, blieb dieser nicht signifikant, was durch die im Vergleich zu der Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013) geringere Fallzahl begründet sein mag.

Außerdem konnten Kiefer-Schmidt et al. (2013) bei den jungen Feten der 32.-35. SSW noch eine Signifikanz bei der Abnahme der Häufigkeit im Stadium 1F unter Tonstimulation feststellen.

Die deskriptive Zunahme der Feten im Stadium 2F und 4F waren nicht signifikant. Bei den Feten der 28.-31. SSW, welche mit der jungen Altersgruppe der vorliegenden Studie übereinstimmen, ergaben sich keinerlei Signifikanzen im Unterschied bei der Auswertung der Stadienverteilung im Vergleich zu den Messungen ohne Stimulation (1F= 27 %, 2F= 73 %). Somit lieferten Kiefer-Schmidt et al. einen Hinweis darauf, dass ältere Feten stärker auf eine auditorische Stimulation reagieren, als jüngere Feten (2013).

Belegt wird der Effekt der Altersabhängigkeit auf die Stimulation durch die von Hepper and Shahidullah (1994) beschriebene Entwicklung des fetalen Hörens. Sie beschrieben eine erste fetale Antwort auf eine Tonstimulation bei einer Frequenz von 500 Hz ab der 19. SSW, ab der 27. SSW antworteten 96 % der Feten auf Töne mit Frequenzen von 250 Hz und 500 Hz, nicht jedoch auf Frequenzen von 1000 Hz und 3000 Hz. Erst ab der 33.- 35. SSW fanden

Hepper and Shahidullah (1994) fetale Antworten auf Tonfrequenzen von 1000 Hz und 3000 Hz. Diese Studie belegte, dass Feten im Laufe der auditorischen Entwicklung zuerst auf niedrige Frequenzen reagieren, wie zum Beispiel Sprache (1994). Der menschliche Sprachbereich liegt bei Frauen bei ca. 225 Hz und bei Männern bei ca. 128 Hz (1994). Vollständig entwickelt ist demnach das fetale Hören erst ab der 33.-35. SSW, weshalb der Altersunterschied in der Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013) zu erklären ist.

Die jüngeren Feten der vorliegenden Studie in Gruppe 1 liegen bei einer sehr geringen Fallzahl von n= 8 durchschnittlich in der 32. SSW (Mittelwert = 31,8), und die älteren Feten der Gruppe 2 liegen bei einer Fallzahl von n= 40 durchschnittlich in der 36. SSW (Mittelwert= 36). Die geringe Fallzahl und der im Vergleich zur Studie von 2013 ältere Altersdurchschnitt bedingen, dass kein Altersunterschied festgestellt werden konnte.

Tabelle 35: Vergleich der Verteilung von fetalen Verhaltensstadien der älteren Schwangerschaftswochen mit der Verteilung aus vorhergehenden Studien

Studie	Stimulation	Häufigkeit der Verhaltensstadien in %	
		aktiv	passiv
Vorliegende Studie 31.- 32. SSW	spontan	69	31
Vorliegende Studie 31.- 32. SSW	audio	81	19
Vorliegende Studie 31.- 32. SSW	visuell	69	31
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 28.- 31. SSW	spontan	65	35
Kiefer-Schmidt et al. (2013) 28.- 31. SSW	audio	73	27

Ein weiterer Unterschied in der vorliegenden Studie im Vergleich zu der Arbeit von Kiefer Schmidt et al. (2013) ist die Anzahl der untersuchten Datensätze, bei Kiefer- Schmidt et al. wurden in Gruppe 1 (28.-31. SSW) 30 Datensätze, in Gruppe 2 (32.- 35. SSW) 29 Datensätze und in Gruppe 3 (36.- 41. SSW) 30 Datensätze ausgewertet, während in der vorliegenden Arbeit acht Datensätze der Feten bis einschließlich der 32. SSW und 38 bzw. 39 Datensätze der Feten ab der 33. SSW ausgewertet wurden. Die Feten in der jüngeren Gruppe waren alle in der 31. und 32. SSW, weshalb die Ergebnisse mit der ersten Gruppe von Kiefer- Schmidt et al. (2013) nur eingeschränkt vergleichbar sind. Des Weiteren ist die jüngere Gruppe in der vorliegenden Studie mit einer Stichprobe von $n = 8$ sehr klein, weshalb die Ergebnisse nur bedingt übertragbar sind.

Bei den älteren Feten ab der 32. SSW zeigte sich jedoch in beiden Trials ein kontinuierlich häufigeres Auftreten in aktiven Stadien, was darauf hindeutet, dass die älteren Feten zuverlässiger auf die Tonstimulation reagieren, was auch zur beschriebenen Altersabhängigkeit des Effekts der auditorischen Stimulation auf die Verhaltensstadien der Studien von Kiefer- Schmidt et al. (2013) und Hepper and Shahidullah (1994) passt.

Muenssinger et al. (2013) beschrieben einen Gewöhnungseffekt von Feten auf auditorische Stimulation mithilfe von fMEG-Aufzeichnungen, diese Habituation deutet auf ein Vorhandensein des fetalen Lernens im letzten Trimenon hin. Dieser Gewöhnungseffekt wurde bei Feten ab der 30. SSW beschrieben, die Altersgruppe der Feten in der vorliegenden Studie ist mit der Altersgruppe der Studie von Muenssinger et al. (2013) vergleichbar. Dieser Effekt wurde in der vorliegenden Studie durch einen devianten Ton, welcher als Dishabituator diente, ausgeschlossen.

4.1.4. Vergleich der Stadienverteilung unter Lichtstimulation und ohne Stimulation

Dass die akustische Stimulation einen Effekt auf die Verhaltensstadien hat und somit in die Analyse der AER Latenzen bei der Auswertung der Hirnaktivität von Feten miteinbezogen werden soll, zeigten Kiefer- Schmidt et al. (2013) bereits. Ob jedoch die visuelle Stimulation ebenfalls einen Effekt auf die Verhaltensstadien hat, soll in der vorliegenden Studie nun auch untersucht werden.

Deskriptiv und statistisch unterscheidet sich die Stadienverteilung der Feten unter Lichtstimulation nicht deutlich von der Stadienverteilung unter Spontanbedingungen. Unter visueller Stimulation wurden etwa genauso viele Feten im Stadium 1F (22 %) und Stadium 3F (6 %) gefunden. Im Stadium 2F wurden mit 56 % etwas weniger, und im Stadium 4F mit 15 % etwas mehr Feten gefunden als unter Spontanbedingungen (siehe Tabelle 34). Das Verhältnis der passiven zu den aktiven Stadien ist somit ähnlich. Die visuelle Stimulation hat in dieser Studie keinen Einfluss auf die Verteilung der Verhaltensstadien. Dies gilt auch für die Feten bis einschließlich der 32. SSW, hier ist das Verhältnis passiv zu aktiv gleich (VER= 69 %: 31 %; SPONT= 69 %: 31 %) (siehe Tabelle 34).

Herschkowitz (1988) beschrieben die Fortschreitung der Entwicklung des fetalen Gehirns anhand von fetalen Verhaltensparametern, welche beobachtet wurden. Unter anderen beschrieb er beobachtete Antworten auf Licht ab der 28. SSW, bei vibroakustischen Stimulationen wurde eine Antwort schon ab der 24. SSW beobachtet. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass das auditorische System bei Feten früher ausgeprägt ist als das visuelle System.

Eswaran et al. (2004) fanden bei Untersuchungen von visuell evozierten Potentialen mittels fMEG heraus, dass bei den älteren Feten die Hirnantworten auf Lichtstimulationen stark abnahmen. In der Gruppe der Feten in der 32.-36. SSW waren nur noch bei 70 % Hirnantworten zu finden und in der Gruppe der Feten in der 36.- 40. SSW nur noch bei 28 % der Feten (2004). Erklärt

wurde dies von Eswaran et al. (2004) durch ein Einsinken des fetalen Kopfes in das mütterliche Becken gegen Ende der Schwangerschaft und somit durch ein Abwenden der fetalen Augen vom mütterlichen Abdomen. Bei der vorliegenden Studie wurden hauptsächlich ältere Feten einbezogen, die im Laufe der normalen Entwicklung ebenfalls mehr in das Becken eingesunken sind. Allerdings wurden bei allen Feten trotzdem gute Hirnantworten auf Lichtstimulation detektiert, weshalb hier die Begründung der Lage im Becken nicht anwendbar ist.

4.1.5. Fetale Stadienverteilung unter Tonstimulation, Lichtstimulation und ohne Stimulation

Schlussendlich ist es bei der Diskussion über die Verteilung der fetalen Verhaltensstadien unter Ton- und Lichtstimulation auch notwendig die Habituation an die Stimulationsreize und damit die Entwicklung der Stadienänderungen aufzugreifen.

Matuz et al. (2012) haben die Habituation in Bezug auf visuelle Stimulation untersucht und fanden nur eine geringe Gewöhnung der Feten zwischen dem ersten und zweiten Lichtstimulus. Hierbei untersuchten sie kurze und lange Abstände zwischen den Lichtstimuli (short ITI und long ITI). Um in der vorliegenden Studie die Habituation von Beginn an zu vermeiden, wurden hier variable Abstände zwischen den Lichtstimuli eingesetzt.

Muenssinger et al. (2013) zeigten eine Habituation auf wiederholte Audiostimulationen mithilfe von fMEG-Aufzeichnungen. Um diese Habituation bei den AER zu vermeiden, wurde das sogenannte „Oddball-Paradigma“ für die auditorische Stimulation verwendet, vgl. Draganova et al. (2005), (2007).

Im Gegensatz zu vorherigen Studien (Kiefer-Schmidt et al., 2013) fand man in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss der Stimulation auf die Verhaltensstadien. Feten unter Ton- und Lichtstimulation waren nicht häufiger in aktiveren Verhaltensstadien zu finden als Feten ohne Stimulation. Die

Ergebnisse von Kiefer-Schmidt et al. (2013) deuteten auf eine Verzerrung der Ergebnisse in der Hirnauswertung durch Tonstimulation hin, weshalb in den folgenden fMEG-Analysen stets das fetale Verhaltensstadium als Einflussfaktor berücksichtigt wurde. Dass sich dieser Effekt der Stimulation auf das fetale Verhalten in der vorliegenden Arbeit nicht zeigte ist wunderbar. Allerdings fielen in den deskriptiven Werten höhere Anteile der aktiven Stadien sowohl in frühen wie auch in späten Schwangerschaftswochen bei der Tonstimulation auf. Einschränkend muss aber auch auf den deutlichen Unterschied der Fallzahlen beider Studien hingewiesen werden. In der Studie von 2013 lag eine Auswertung von 104 Feten zugrunde. In der jetzigen Auswertung konnten nur insgesamt 48 Feten einbezogen werden. Die kleinere Fallzahl hing damit zusammen, dass sowohl in jedem Fall eine vollständige, zehninütige fMEG-Aufnahme mit Ton- bzw. Lichtstimulation sowie ohne Stimulation vorliegen musste. Die deutlich geringere Fallzahl mag bedingen, dass sich die Ergebnisse aus 2013 zur gleichen Fragestellung in der statistischen Testung nicht reproduzieren lassen, auch wenn die deskriptiven Werte übereinstimmen und einen höheren Anteil von aktiven Stadien unter Tonstimulation zeigen.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals auch der Einfluss von Lichtstimulation auf die Verhaltensstadien untersucht. Dort war die Verteilung der Verhaltensstadien auch deskriptiv die der ohne Stimulation ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass die Lichtstimulation eine neutralere Stimulationsart darstellt und einen geringeren Einfluss auf das fetale Verhaltensstadium hat. Wie schon erwähnt, konnten wir auch keinen Unterschied auf das fetale Verhalten unter Tonstimulation feststellen. Aber aufgrund der geringen Fallzahl im Vergleich zu der Studie von 2013 müsste anhand einer größeren Fallzahl der Vergleich zwischen Ton- und Lichtstimulation evaluiert werden. Jedoch muss man bedenken, dass man in dieser Studie auch deskriptiv keine Unterschiede feststellen konnte.

4.2. Akustisch evozierte Hirnpotentiale (AER)

Diese Studie befasst sich mit dem Vergleich der Hirnantworten durch akustische und visuelle Stimulation und bezieht sich ausschließlich auf gesunde Feten.

Frühere Studien beschäftigten sich mit den unterschiedlichen Erfolgsraten in der Detektion in Abhängigkeit zum Gestationsalter. Schleussner and Schneider (2004) und Eswaran et al. (2005) beschrieben ab der 27. SSW eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit in der Detektion von AER. In der vorliegenden Studie sind die Feten ab der 31. SSW passend ausgewählt und die Detektionsrate liegt bei 100 %. Die Begründung der guten Detektionsraten liegt in der im Vorfeld durchgeführten Selektion.

Betrachtet wurden bei den evozierten Hirnpotentialen der Feten (n= 48) die Latenzen, welche durchschnittlich bei 247,7 ms (SD 101,4) liegen und die Amplituden, welche durchschnittlich bei 7,6 fT (SD 4,4) liegen.

Im Vergleich dazu fanden Kiefer et al. (2008), durchschnittliche Latenzen bei eutrophen Feten mit einem Mittelwert von 293,2 ms (+/- 19) und Amplituden mit einem Mittelwert von 22,2 fT, die AER waren somit etwas langsamer aber in der Amplitude höher als bei der vorliegenden Arbeit. Die Feten in der Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013) waren mit einem durchschnittlichen Gestationsalter der 33. SSW gut mit den Feten der vorliegenden Studie (Mittelwert Gestationsalter = 35,3 Wochen) vergleichbar.

Draganova et al. (2007) fanden beim Standard Ton eine Amplitude zwischen 7 fT und 12 fT variierend, die Amplituden der vorliegenden Studie liegen zwar mit einem Mittelwert von 7,6 fT in dieser Spanne, jedoch streuen die Werte von einem Minimum von 4,1 zu einem Maximum von 30,1. Die ermittelte Spannweite ist also erheblich größer als die von Draganova et al.

Bei den Latenzen ermittelten Draganova et al. (2007) einen Mittelwert von 224 ms (+/- 42 ms), dieser Wert ist mit dem Mittelwert der vorliegenden Studie

von 247,7 ms gut vergleichbar und bestätigt das zeitliche Auftreten der Latenzen unter auditorischer Stimulation.

Ein vergleichbares Ergebnis fanden Kiefer- Schmidt et al. in ihrer fMEG-Studie 2013 mit einem Mittelwert der Latenzen der AER von 220,74 ms.

Frühere Studien (Holst et al., 2005; Kiefer-Schmidt et al., 2013) beschrieben, dass die Latenzen bei AER mit dem Gestationsalter abnehmen. Dieser Aspekt wird in der vorliegenden Studie nicht weiter betrachtet.

4.3. Visuell evozierte Hirnpotentiale (VER)

Die Latenzen der VER in der untersuchenden Studie liegen im Durchschnitt bei 246,8 ms (SD 106,4 ms) und die Amplituden bei durchschnittlich 11,2 fT (SD 6,8 fT). Die Detektionsrate liegt bei 94 % (n= 45).

Im Vergleich zur einer früheren Studie von Morin et al. (2015), welche bei den Latenzen einen Mittelwert von 206,5 ms (SD 58) (Kontrollen der IUGR 184,6 ms SD 51,3 und Kontrollen der SGA 219,9 ms SD 58,8) auswertete, sind die Latenzen der vorliegenden Studie etwas länger, und somit die Hirnantworten um durchschnittlich ca. 45 ms langsamer. Die Ergebnisse der Studie von Morin sind mit einem durchschnittlichen Gestationsalter der Feten von 34,1 SSW gut mit der vorliegenden Studie mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 35,3 SSW vergleichbar und ein Altersunterschied der Feten kann eine solche Differenz der Latenzzeiten nicht erklären.

4.4. Vergleich AER und VER

In der vorliegenden Studie soll erstmals untersucht werden ob ein Unterschied im Auftreten der Latenzen und Amplituden zwischen den AER und VER zu finden ist.

Mit einem Mittelwert von 247,7 ms (SD 101,4) bei den AER und 246,8 ms (SD 106,4) bei den VER gibt es somit keinen nachgewiesenen Unterschied im zeitlichen Auftreten der Latenzen. Die Standardabweichungen haben eine etwas höhere Streubreite der einzelnen Latenzen, als in bisherigen fMEG-Studien mit vergleichbarer Stimulation (Linder et al., 2014). Obwohl die selben Hauptkriterien für die visuelle Auswertung der Hirnantworten in fMEG-Studien verwendet werden, könnten die Abweichungen bei den Standardabweichungen auf verschiedene Auswerter zurück zu führen sein. Wie in vergleichbaren Studien sollten daher Latenzen für einzelne Teilnehmer mit Vorsicht interpretiert werden. Aus den Ergebnissen für Mittelwerte der Latenzen von AER und VER kann man schlussfolgern, dass die beiden Stimulationsarten gut vergleichbar sind. Die Feten reagieren nicht durch eine Stimulationsart mit schnelleren Hirnantworten. Generell ist es aber wichtig Normkurven basierend auf hohen Fallzahlen zu erstellen, um die hohe Streuung fetaler Daten auszugleichen. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann man interpretieren, dass sowohl Ton- als auch Lichtstimulation bei einer klinischen Etablierung gleichwertig zum Einsatz gebracht werden können. Für weitere diagnostische Aussagen könnten allerdings Mehrfachmessungen bzw. Paradigmen mit verschiedenen Stimuli hilfreich sein.

Beim Vergleich der Amplituden, also der Höhe des Ausschlages der Hirnantworten, ergibt sich für die AER ein Mittelwert von 7,6 fT (SD 4,4) und für die VER ein Mittelwert von 11,2 fT (SD 6,8). Demnach besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe der auftretenden Amplituden, was für eine leichtere Auswertbarkeit spricht und einen Vorteil bei der visuellen Hirnauswertung bringt. Unter Lichtstimulation ist die Hirnantwort zwar zeitlich mit der Tonstimulation gleichzusetzen, jedoch zeigt sie sich im Ausschlag der

Amplitude höher und ist damit etwas leichter bei der Hirnauswertung zu detektieren.

Neuste Studien von Draganova et al. (2018) untersuchten die fetale Hirnantwort auf Unterschiede im Ausmaß und in der Intensität bei Änderungen der akustischen Stimulation durch Amplituden- modulierende Töne, was künftig eine Verbesserung der Amplitudenhöhe bei der Auswertung der AER erbringen könnte.

Da in der vorliegenden Studie die Amplitudenhöhe der VER im Vergleich zu den AER signifikant war, wurde ein Einfluss des Abstandes des fetalen Hirnes im mütterlichen Abdomen auf die Amplitude untersucht. Der Abstand könnte einen Einfluss auf die Qualität der Ableitung durch die SQUID-Sensoren im Magnetfeld haben und die Amplitudenhöhe so verfälschen. Hierbei ergab sich kein Unterschied des Einflusses des Abstandes zur Falx cerebri auf die Amplituden zwischen AER und VER, was den Unterschied in der Amplitudenhöhe hätte erklären können.

Um einen Unterschied in der Diagnostik mittels Ton- und Lichtstimulation im Hinblick auf die klinische Etablierung zu beurteilen, werden auch die Detektionsraten betrachtet. Anhang hoher Detektionsraten von 100 % bei den AER und 94 % bei den VER zeigte sich, dass die Daten gut auswertbar sind und gleichermaßen für die Diagnostik von funktioneller Hirnentwicklung anwendbar sind. Eine geringere Detektionsrate aber im Vergleich höhere Amplitude bei den VER erscheint zunächst widersprüchlich und kann auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Bei höheren Fallzahlen könnten sich die Detektionsraten von VER und AER annähern und ausgleichen.

4.5. Einfluss des Verhaltensstadiums auf die Hirnantworten

Um herauszufinden ob Feten in aktiveren Verhaltensstadien unter Ton- und Lichtstimulation mit einer schnelleren und größeren Hirnantwort reagieren, wurde der Zusammenhang der fetalen Verhaltensstadien auf die Stimulationsart und die Hirnantwort untersucht.

Untersuchungen in dieser Studie zeigen keinen Haupteffekt des Stadiums und der Stimulation auf die Latenzen der AER und VER. Auch unter Ausschluss der jüngeren Feten unter der 33. SSW wurde dieser Hauteffekt nicht sichtbar. Zum gleichen Ergebnis kommen die Auswertungen des Haupteffektes der Stadien auf die Amplituden der AER und VER. Rein deskriptiv sind die Latenzen der AER im passiven Stadium mit 188,4 ms kürzer als im aktiven Stadium mit 261,4 ms. Dieses Ergebnis erhält jedoch keine Signifikanz.

Ein anderes Ergebnis beschrieben Kiefer-Schmidt et al. (2013) in ihrer fMEG-Studie von 2013, hier wurde eine Abnahme der AER-Latenzen in aktiveren Verhaltensstadien gefunden. Dieses Ergebnis war allerdings nur in der von Kiefer-Schmidt et al. (2013) bestimmten Altersgruppe 1 (28.- 31. SSW) signifikant. In den Altersgruppen 2 (32.- 35. SSW) und 3 (36.- 41. SSW) erlangte dieses Ergebnis jedoch keine Signifikanz mehr. Da in der vorliegenden Studie erst Feten ab der 31. SSW berücksichtigt wurden und somit der Vergleich nur mit den Altersgruppen 2+3 anwendbar ist, könnte dieser Unterschied erklären, warum es zu keinen signifikanten Ergebnissen gekommen ist.

Dass weit weniger fetale Hirnantworten auf akustische Stimulation in Schlafstadien (1F und 2F) zu finden sind, als in wachen Stadien (3F und 4F), zeigt die Wichtigkeit der Beziehung zwischen fetalen Hirnantworten und fetalen Verhaltensstadien (Schmidt, Boos, Gnirs, Auer, & Schulze, 1985). Durch Selektion eher älterer Schwangerschaftswochen im Vorfeld und die inzwischen weiter verbesserte fMEG-Apparatur dezidiert für fetale Messungen, wurden in der vorliegenden Studie in allen Stadien nahezu immer Hirnantworten gefunden, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die fetale Magnetographie-

Messung unabhängig vom fetalen Verhaltensstadium mit sehr guten Detektionsraten anwendbar ist.

Um den Zusammenhang zwischen Hirnantwort und Verhaltensstadium für die künftige Auswertung und Interpretation der Ergebnisse von fMEG-Aufzeichnungen zu untersuchen, haben sich im Vorfeld weitere fMEG-Studien mit dieser Fragestellung beschäftigt. Der Effekt der fetalen Stadien auf die spontane Hirnaktivität wird durch eine Zunahme von diskontinuierlicheren Perioden während spontaner Hirnaktivität mit zunehmendem Gestationsalter durch Haddad et al. beschrieben (2011). Dieser Unterschied wurde jedoch nur beim Stadium 1F evident, bei 2F nicht, was ebenfalls zeigt, dass es wichtig ist die Hirnaktivität in Zusammenhang mit den Verhaltensstadien zu betrachten.

Es ist noch immer nicht ausreichend bekannt ob das fetale Verhaltensstadium ein Einflussfaktor für die Auswertung und Interpretation von fetalen Hirnantworten darstellt. In der vorliegenden Studie ist das Verhaltensstadium sowohl bei AER als auch bei VER kein Einflussfaktor. Zum selben Ergebnis kommt eine MEG-Studie an Neugeborenen von Lutter, Wakai, Maier, and Baryshnikov (2004), welche keine Abhängigkeit des Schlafstadiums von Neugeborenen auf die AERs zeigten. Die Ergebnisse von Kiefer-Schmidt et al. (2013) deuteten allerdings darauf hin, dass in künftigen Studien die Hirnantworten von AER stets unter Berücksichtigung der vorliegenden Verhaltensstadien interpretiert werden darf, weshalb weitere Untersuchungen mit dieser Fragestellung sowohl für AER als auch für VER in Zukunft notwendig sind, bevor diese Methode im Laufe der Schwangerschaft zur Untersuchung und Überwachung von gesunden und gefährdeten Feten in der Klinik Anwendung findet.

5. Zusammenfassung

Das fetale Magnetoenzephalographie-Gerät an der Universität Tübingen ermöglicht mittels SQUID-Sensoren-Technologie die nicht-invasive Aufzeichnung von fetalen Herzparametern und fetaler Hirnaktivität im mütterlichen Abdomen.

Spontane Gehirnaktivitäten, akustisch und visuell evozierte Hirnpotentiale, Herzratenparameter und fetale Bewegungen können aufgezeichnet werden.

Anhand der daraus erstellten Aktokardiogramme kann man den Feten verschiedene Verhaltensstadien (aktiv/passiv-wach/schlafend) zuordnen.

Die fetale Magnetoenzephalographie wird verwendet, um die funktionelle Hirnentwicklung zu untersuchen. Hierfür kann die Kombination aus beiden Stimulationsarten helfen eine effektive Beurteilung in der funktionellen, pränatalen Hirnentwicklung zu machen.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Vergleichbarkeit von Licht- und Tonstimulation bei der Beurteilung der funktionellen Hirnentwicklung an Feten zu untersuchen. Untersucht wurde, ob die beiden Stimulationsarten einen Einfluss auf die fetalen Verhaltensstadien, im Vergleich zu Messungen ohne Stimulation, haben. Weiterhin wurden die Latenzen und Amplituden der evozierten Hirnantworten bei Licht- und Tonstimulation untereinander verglichen. Ebenso wurde analysiert, ob die fetalen Verhaltensstadien einen Einfluss auf das Auftreten der Latenzen und Amplituden der Hirnpotentiale haben.

Hierfür wurden 48 gesunde Probandinnen mit eutrophen Feten für insgesamt 30 Minuten gemessen, hiervon erfolgten jeweils zehn Minuten mit Tonstimulation, zehn Minuten mit Lichtstimulation und zehn Minuten ohne Stimulation.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien bei Messungen mit Stimulation im Vergleich zu den Messungen ohne Stimulation.

Beim Vergleich der evozierten Hirnpotentiale ergab sich kein Unterschied im zeitlichen Auftreten der Latenzen zwischen den akustisch- und visuell-evozierten Hirnantworten.

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale waren signifikant höher als die Amplituden der akustisch evozierten Potentiale ($Z = -3,9691$, $p < 0,001$).

Ein Effekt des Stadiums auf das zeitliche Auftreten der Latenzen und auf die Höhe der Amplitude der Hirnantworten ließ sich nicht nachweisen.

Kiefer-Schmidt et al. (2013) zeigten in ihrer Studie, dass akustische Stimulation eine Veränderung zu mehr fetaler Aktivität führt. In der vorliegenden Studie konnte man bei den Feten unter akustischer Stimulation deskriptiv ebenfalls häufiger aktive Verhaltensstadien beobachten. Dass dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigt werden konnte, mag an der geringen Fallzahl liegen.

Beide Stimulationsarten waren gut auswertbar, es zeigten sich hohe Detektionsraten der AER und VER bei der Hirnauswertung und somit können beide gleichermaßen verwendet werden, um die funktionelle Hirnentwicklung mittels fMEG zu untersuchen. Die Hirnantworten unter visueller Stimulation sind aufgrund der höheren Amplitude etwas leichter auswertbar, was bei der visuellen Analyse einen entscheidenden Vorteil bringen kann. Die Vergleichbarkeit beider Stimulationsarten ist ein entscheidendes Ergebnis im Hinblick auf die klinische Etablierung.

6. Literaturverzeichnis

- Birch, E. E., & O'Connor, A. R. (2001). Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol*, 6(6), 487-497. doi:10.1053/siny.2001.0077
- Blum, T., Saling, E., & Bauer, R. (1985). First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 92(12), 1224-1229.
- Bommas-Ebert U., T. P., Voß R. (2011). *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie* (Vol. 3): Thieme.
- Brandle, J., Preissl, H., Draganova, R., Ortiz, E., Kagan, K. O., Abele, H., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2015). Heart rate variability parameters and fetal movement complement fetal behavioral states detection via magnetography to monitor neurovegetative development. *Front Hum Neurosci*, 9, 147. doi:10.3389/fnhum.2015.00147
- Draganova, R., Eswaran, H., Murphy, P., Huotilainen, M., Lowery, C., & Preissl, H. (2005). Sound frequency change detection in fetuses and newborns, a magnetoencephalographic study. *Neuroimage*, 28(2), 354-361. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.011
- Draganova, R., Eswaran, H., Murphy, P., Lowery, C., & Preissl, H. (2007). Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early Hum Dev*, 83(3), 199-207. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.05.018
- Draganova, R., Schollbach, A., Schleger, F., Braendle, J., Brucker, S., Abele, H., . . . Preissl, H. (2018). Fetal auditory evoked responses to onset of amplitude modulated sounds. A fetal magnetoencephalography (fMEG) study. *Hear Res*. doi:10.1016/j.heares.2018.03.005
- Eswaran, H., Lowery, C. L., Robinson, S. E., Wilson, J. D., Cheyne, D., & McKenzie, D. (2000). Challenges of recording human fetal auditory-evoked response using magnetoencephalography. *J Matern Fetal Med*, 9(5), 303-307. doi:10.1002/1520-6661(200009/10)9:5<303::aid-mfm10>3.0.co;2-g
- Eswaran, H., Lowery, C. L., Wilson, J. D., Murphy, P., & Preissl, H. (2004). Functional development of the visual system in human fetus using magnetoencephalography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1, S52-58. doi:10.1016/j.expneurol.2004.04.007
- Eswaran, H., Lowery, C. L., Wilson, J. D., Murphy, P., & Preissl, H. (2005). Fetal magnetoencephalography--a multimodal approach. *Brain Res Dev Brain Res*, 154(1), 57-62. doi:10.1016/j.devbrainres.2004.10.003
- Eswaran, H., Preissl, H., Wilson, J. D., Murphy, P., Robinson, S. E., Rose, D., . . . Lowery, C. L. (2002). Short-term serial magnetoencephalography recordings of fetal auditory evoked responses. *Neurosci Lett*, 331(2), 128-132.

- Eswaran, H., Wilson, J., Preissl, H., Robinson, S., Vrba, J., Murphy, P., . . . Lowery, C. (2002). Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *Lancet*, *360*(9335), 779-780.
- Fulford, J., Vadeyar, S. H., Dodampahala, S. H., Moore, R. J., Young, P., Baker, P. N., . . . Gowland, P. A. (2003). Fetal brain activity in response to a visual stimulus. *Hum Brain Mapp*, *20*(4), 239-245. doi:10.1002/hbm.10139
- Giles, J. J., & Bannigan, J. G. (2006). Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*, *12*(12), 1531-1541.
- Govindan, R. B., Lowery, C. L., Campbell, J. Q., Best, T. H., Murphy, P., Preissl, H. T., & Eswaran, H. (2007). Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, *196*(6), 572.e571-577; discussion 572.e577. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.017
- Govindan, R. B., Vairavan, S., Haddad, N., Wilson, J. D., Preissl, H., & Eswaran, H. (2009). Localizing the Neonatal and Fetal Spontaneous Brain Activity by Hilbert Phase Analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2009*, 6616-6619. doi:10.1109/iembs.2009.5332560
- Govindan, R. B., Vairavan, S., Ulusar, U. D., Wilson, J. D., McKelvey, S. S., Preissl, H., & Eswaran, H. (2011). A novel approach to track fetal movement using multi-sensor magnetocardiographic recordings. *Ann Biomed Eng*, *39*(3), 964-972. doi:10.1007/s10439-010-0231-z
- Gross, W., Kahler, 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]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, *203*(2), 69-72.
- Haddad, N., Govindan, R. B., Vairavan, S., Siegel, E., Temple, J., Preissl, H., . . . Eswaran, H. (2011). Correlation between fetal brain activity patterns and behavioral states: an exploratory fetal magnetoencephalography study. *Exp Neurol*, *228*(2), 200-205. doi:10.1016/j.expneurol.2011.01.003
- Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L., & Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, *151*(3), 333-337.
- Hepper, P. G., & Shahidullah, B. S. (1994). Development of fetal hearing. *Arch Dis Child*, *71*(2), F81-87.
- Herschkowitz, N. (1988). Brain development in the fetus, neonate and infant. *Biol Neonate*, *54*(1), 1-19. doi:10.1159/000242818
- Holst, M., Eswaran, H., Lowery, C., Murphy, P., Norton, J., & Preissl, H. (2005). Development of auditory evoked fields in human fetuses and newborns: a longitudinal MEG study. *Clin Neurophysiol*, *116*(8), 1949-1955. doi:10.1016/j.clinph.2005.04.008
- Hrbek, A., & Mares, P. (1964). CORTICAL EVOKED RESPONSES TO VISUAL STIMULATION IN FULL-TERM AND PREMATURE NEWBORNS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *16*, 575-581.

- Johnson, M. (2002). *The development of visual attention: A cognitive neuroscience perspective*. GilmoreRO: Oxford: Blackwell.
- Kiefer, I., Siegel, E., Preissl, H., Ware, M., Schauf, B., Lowery, C., & Eswaran, H. (2008). Delayed maturation of auditory-evoked responses in growth-restricted fetuses revealed by magnetoencephalographic recordings. *Am J Obstet Gynecol*, 199(5), 503.e501-507. doi:10.1016/j.ajog.2008.04.014
- Kiefer-Schmidt, I., Raufer, J., Brandle, J., Munssinger, J., Abele, H., Wallwiener, D., . . . Preissl, H. (2013). Is there a relationship between fetal brain function and the fetal behavioral state? A fetal MEG-study. *J Perinat Med*, 41(5), 605-612. doi:10.1515/jpm-2013-0022
- Kiuchi, M., Nagata, N., Ikeno, S., & Terakawa, N. (2000). The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: how it differs from vibroacoustic stimulation. *Early Hum Dev*, 58(2), 153-165.
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci*, 16(8), 1412-1425. doi:10.1162/0898929042304796
- Lavigne-Rebillard, M., & Pujol, R. (1988). Hair cell innervation in the fetal human cochlea. *Acta Otolaryngol*, 105(5-6), 398-402.
- Lecanuet, J. P., Graniere-Deferre, C., Jacquet, A. Y., & DeCasper, A. J. (2000). Fetal discrimination of low-pitched musical notes. *Dev Psychobiol*, 36(1), 29-39.
- Lengle, J. M., Chen, M., & Wakai, R. T. (2001). Improved neuromagnetic detection of fetal and neonatal auditory evoked responses. *Clin Neurophysiol*, 112(5), 785-792.
- Linder, K., Schleger, F., Ketterer, C., Fritsche, L., Kiefer-Schmidt, I., Hennige, A., . . . Fritsche, A. (2014). Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia*, 57(6), 1192-1198. doi:10.1007/s00125-014-3217-9
- Linderkamp, O., Janus, L., Linder, R., & Skoruppa, D. B. (2009). Entwicklungsschritte des fetalen Gehirns. *Int. J. Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 21, 91- 105.
- Lutter, W. J., Wakai, R. T., Maier, M. M., & Baryshnikov, B. V. (2004). MEG sleep pattern dependence of auditory evoked fields in young infants. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2004, 77.
- Maeda, K., Tatsumura, M., & Utsu, M. (1999). Analysis of fetal movements by Doppler actocardiogram and fetal B-mode imaging. *Clin Perinatol*, 26(4), 829-851.
- Matuz, T., Govindan, R. B., Preissl, H., Siegel, E. R., Muenssinger, J., Murphy, P., . . . Eswaran, H. (2012). Habituation of visual evoked responses in neonates and fetuses: a MEG study. *Dev Cogn Neurosci*, 2(3), 303-316. doi:10.1016/j.dcn.2012.03.001
- McCubbin, J., Robinson, S. E., Cropp, R., Moiseev, A., Vrba, J., Murphy, P., . . . Eswaran, H. (2006). Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(8), 1720-1724. doi:10.1109/tbme.2006.876619

- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2013). *Embryologie Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik* (C. Viebahn, Trans. 6 ed.): Elsevier.
- Morin, E. C., Schleger, F., Preissl, H., Braendle, J., Eswaran, H., Abele, H., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2015). Functional brain development in growth-restricted and constitutionally small fetuses: a fetal magnetoencephalography case-control study. *Bjog*, *122*(9), 1184-1190. doi:10.1111/1471-0528.13347
- Muenssinger, J., Matuz, T., Schleger, F., Kiefer-Schmidt, I., Goelz, R., Wacker-Gussmann, A., . . . Preissl, H. (2013). Auditory habituation in the fetus and neonate: an fMEG study. *Dev Sci*, *16*(2), 287-295. doi:10.1111/desc.12025
- Nijhuis, J. G., Prechtl, H. F., Martin, C. B., Jr., & Bots, R. S. (1982). Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, *6*(2), 177-195.
- Peck, J. E. (1994). Development of hearing. Part II. Embryology. *J Am Acad Audiol*, *5*(6), 359-365.
- Pillai, M., & James, D. (1990a). Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child*, *65*(1 Spec No), 39-43.
- Pillai, M., & James, D. (1990b). The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, *76*(5 Pt 1), 812-816.
- Pillai, M., & James, D. (1990c). Development of human fetal behavior: a review. *Fetal Diagn Ther*, *5*(1), 15-32. doi:10.1159/000263530
- Preissl, H. (2005). *Magnetoencephalographie* (Vol. 68). International Review of Neurobiology: Elsevier.
- Preissl, H., Lowery, C. L., & Eswaran, H. (2004). Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Exp Neurol*, *190 Suppl 1*, S28-36. doi:10.1016/j.expneurol.2004.06.016
- Querleu, D., Renard, X., Versyp, F., Paris-Delrue, L., & Crepin, G. (1988). Fetal hearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *28*(3), 191-212.
- Schleussner, E., & Schneider, U. (2004). Developmental changes of auditory-evoked fields in fetuses. *Exp Neurol*, *190 Suppl 1*, S59-64. doi:10.1016/j.expneurol.2004.04.008
- Schleussner, E., Schneider, U., Kausch, S., Kahler, C., Haueisen, J., & Seewald, H. J. (2001). Fetal magnetoencephalography: a non-invasive method for the assessment of fetal neuronal maturation. *Bjog*, *108*(12), 1291-1294.
- Schmidt, W., Boos, R., Gnirs, J., Auer, L., & Schulze, S. (1985). Fetal behavioural states and controlled sound stimulation. *Early Hum Dev*, *12*(2), 145-153.
- Schneider, H., Husslein, P.-W., Schneider, K.-T.M. (2004). *Die Geburtshilfe* (Vol. 2). Heidelberg: Springer.

- Schneider, U., Frank, B., Fiedler, A., Kaehler, C., Hoyer, D., Liehr, M., . . . Schleussner, E. (2008). Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, *36*(5), 433-441. doi:10.1515/jpm.2008.059
- Schneider, U., Schleussner, E., Haueisen, J., Nowak, H., & Seewald, H. J. (2001). Signal analysis of auditory evoked cortical fields in fetal magnetoencephalography. *Brain Topogr*, *14*(1), 69-80.
- Shepherd, A. J., Saunders, K. J., McCulloch, D. L., & Dutton, G. N. (1999). Prognostic value of flash visual evoked potentials in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*, *41*(1), 9-15.
- Sheridan, C., Draganova, R., Ware, M., Murphy, P., Govindan, R., Siegel, E. R., . . . Preissl, H. (2010). Early development of brain responses to rapidly presented auditory stimulation: a magnetoencephalographic study. *Brain Dev*, *32*(8), 642-657. doi:10.1016/j.braindev.2009.10.002
- Sheridan, C. J., Matuz, T., Draganova, R., Eswaran, H., & Preissl, H. (2010). Fetal Magnetoencephalography - Achievements and Challenges in the Study of Prenatal and Early Postnatal Brain Responses: A Review. *Infant Child Dev*, *19*(1), 80-93. doi:10.1002/icd.657
- Sheridan, C. J., Preissl, H., Siegel, E. R., Murphy, P., Ware, M., Lowery, C. L., & Eswaran, H. (2008). Neonatal and fetal response decrement of evoked responses: a MEG study. *Clin Neurophysiol*, *119*(4), 796-804. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.174
- Sonanini, A., Stingl, K., Preissl, H., Brandle, J., Hoopmann, M., Kagan, O., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2014). Fetal behavioral states are stable over daytime - evidence by longitudinal and cross-sectional fetal biomagnetic recordings. *J Perinat Med*, *42*(3), 307-314. doi:10.1515/jpm-2013-0180
- Szeto, H. H., Cheng, P. Y., Wu, D. L., & Soong, Y. (1994). Effects of the delta-opioid agonist, [D-Pen²,D-Pen⁵]-enkephalin, on fetal lamb EEG. *Pharmacol Biochem Behav*, *49*(4), 795-800.
- Taylor, M. J., Menzies, R., MacMillan, L. J., & Whyte, H. E. (1987). VEPs in normal full-term and premature neonates: longitudinal versus cross-sectional data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *68*(1), 20-27.
- van Heteren, C. F., Boekkooi, P. F., Jongsma, H. W., & Nijhuis, J. G. (2001). Fetal habituation to vibroacoustic stimulation in relation to fetal states and fetal heart rate parameters. *Early Hum Dev*, *61*(2), 135-145.
- Vrba, J., Robinson, S. E., McCubbin, J., Lowery, C. L., Eswaran, H., Wilson, J. D., . . . Preissl, H. (2004). Fetal MEG redistribution by projection operators. *IEEE Trans Biomed Eng*, *51*(7), 1207-1218. doi:10.1109/tbme.2004.827265
- Wakai, R. T., Leuthold, A. C., & Martin, C. B. (1996). Fetal auditory evoked responses detected by magnetoencephalography. *Am J Obstet Gynecol*, *174*(5), 1484-1486.

- Wilson, J., Adams, A., Murphy, P., Eswaran, H., & Preissl, H. (2009). Design of a Light Stimulator for Fetal and Neonatal Magnetoencephalography. *Physiol Meas*, 30(1), N1-10. doi:10.1088/0967-3334/30/1/n01
- Wilson, J. D., Govindan, R. B., Hatton, J. O., Lowery, C. L., & Preissl, H. (2008). Integrated approach for fetal QRS detection. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55(9), 2190-2197. doi:10.1109/tbme.2008.923916
- Woods, J. R., Jr., & Plessinger, M. A. (1986). The fetal visual evoked potential. *Pediatr Res*, 20(4), 351-355. doi:10.1203/00006450-198604000-00019
- Zappasodi, F., Tecchio, F., Pizzella, V., Cassetta, E., Romano, G. V., Filligoi, G., & Rossini, P. M. (2001). Detection of fetal auditory evoked responses by means of magnetoencephalography. *Brain Res*, 917(2), 167-173.
- Zhao, H., & Wakai, R. T. (2002). Simultaneity of foetal heart rate acceleration and foetal trunk movement determined by foetal magnetocardiogram actocardiography. *Phys Med Biol*, 47(5), 839-846.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im fMEG-Zentrum der Universität Tübingen unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. Florian-Andrei Taran, Oberarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen, durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Isabelle Kiefer- Schmidt, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe und Studienleitung am fMEG-Zentrum, in Zusammenarbeit mit dem fMEG-Zentrum.

Sämtliche Messungen und Messauswertungen für diese und folgende Studien wurden, nach Einarbeitung durch Mitarbeiter des fMEG-Zentrums, von mir eigenständig und in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. Kiefer- Schmidt und Fr. Magdalene Weiß, Hebamme am fMEG-Zentrum, durchgeführt.

Die Vermittlung von Fachkenntnissen und die Einarbeitung in die Durchführung der Datenauswertung erfolgte durch Fr. Dr. Kiefer- Schmidt und Fr. Dr. Franziska Schleger, wissenschaftliche Mitarbeiterin am fMEG-Zentrum.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, unter Anleitung von Fr. Dr. Franziska Schleger, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegeben, Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Johanna Jacobi

8. Anhang

8.1. Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

FMEG MESSUNG FETALER HERZ- UND HIRNAKTIVITÄT

Studienleiter:

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener, Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik der Universität Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Tel.: 07071/2982246

Prof. Dr. phil. Niels Birbaumer, Institut für medizinische Psychologie, Gartenstrasse 29, 72074 Tübingen, Tel. 07071/29-74219

Mit dieser Unterschrift bestätige ich,...

- ...dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- ...dass ich darüber aufgeklärt wurde, dass die Untersuchung mit keinen Risiken oder Nebenwirkungen für mich und meinen Fetus verbunden ist.
- ...dass ich freiwillig an der Untersuchung teilnehme und darüber informiert wurde, dass ich meine Teilnahme jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen werden.
- ...dass ich über den Umgang mit personenbezogenen Daten aufgeklärt wurde.
- ...dass ich der Teilnahme an der Studie zustimme.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten ohne Namensnennung auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der

Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden) erfolgt.

- ...dass ich damit einverstanden bin, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine bei den Studienleiter vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

(Name der Teilnehmerin / des Teilnehmers)

Tübingen, _____

(Ort)

(Datum)

(Unterschrift)

Studienleiterin

8.2. Anamnesebogen

Anamnese:

ET:	SSW:
Wie oft waren sie bisher schwanger - diese SS mit einbezogen?	
Aborte: <i>Anzahl:-</i> _____ <i>Wann:-</i> _____ SSW _____	
Abtreibungen: <i>Anzahl:-</i> _____ <i>Wann:-</i> _____ SSW _____	
Geburten: <i>Anzahl:-</i> _____ <i>Wann:-</i> _____	
_____ <i>in welcher</i> SSW _____	
<i>Gab es damals Komplikationen, wenn ja welche:</i>	
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? kg	Wie groß sind Sie? cm
Sind/ waren Sie berufstätig, wenn ja als was bis wann?		Welchen Schulabschluss haben Sie?
(ledig, verheiratet, geschieden, verwitwet)		

8.3. Dokumentationsbogen Untersuchung

Pat.ID: _____ Datum: _____

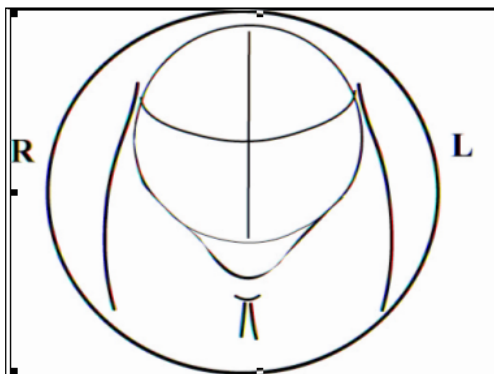
1. CTG vor Messung: (20 min)

Baseline	Fluktuation	Oszillation	Fetale Bewegung	Score
spm		spm		
WT	Blutdruck Puls	O ₂ -Sättigung	Besonderheit	
/30 min				

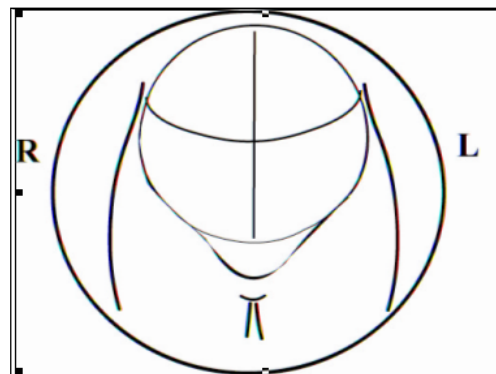
Vor Messung	Nach Messung
Distanz zur Bauchwand in cm:	Distanz zur Bauchwand in cm:
Herz:	Herz:
Auge:	Auge:

Ohr (li):	Ohr (li):
Ohr (re):	Ohr (re):
Falx cerebri (interthalamisch):	Falx cerebri (interthalamisch):
Mütterliche Gewebsschicht:	Mütterliche Gewebsschicht:
Bemerkungen:	Bemerkungen:

Fetale Position:



Fetale Position:



8.4. Messprotokoll

Pat.ID: _____ Datum: _____

2. Messung mit Licht-Stimulation (10min):

Sequenz	Paradigma	Dauer der Messung:
MHR	Musik:	Van Nijhuis Score
/min	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	
Kopflokalisation während Lokalisierung: _____		Sensorendifferenz
Vorher: _____ / _____ / _____		Sensorendifferenz
während Messung: _____		
Nachher: _____ / _____ / _____		
Bewegt in Trial:		
Gesprochen in Trial:		
Bemerkungen:		

3. Messung mit Ton-Stimulation (10min):

Sequenz	Paradigma	Dauer der Messung:

MHR	Musik:	Van Nijhuis Score
/min	ja <input type="radio"/> O <input type="radio"/>	nein
Kopflokalisation während Lokalisierung: _____		Sensorendifferenz
Vorher: _____ / _____ / _____ während Messung: _____		Sensorendifferenz
Nachher: _____ / _____ / _____		
Bewegt in Trial:		
Gesprochen in Trial:		
Bemerkungen:		

4. Messung der Spontanaktivität (10min):

Sequenz	Paradigma	Dauer der Messung:
MHR	Musik:	Van Nijhuis Score
/min	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>	
Kopflokalisation während Lokalisierung: _____		Sensorendifferenz
Vorher: _____ / _____ / _____		Sensorendifferenz
während Messung: _____		
Nachher: _____ / _____ / _____		
Bewegt in Trial:		
Gesprochen in Trial:		
Bemerkungen:		

Sitzhöhe:

Normale Messung : Ja / Nein

Abgebrochen wegen:

8.5. Evaluationsbogen

Pat.-ID: _____ Sitzung: _____ Datum: _____

Patientinnen- Evaluationsbogen

1. Wie haben Sie die Messung empfunden?

Bitte **ankreuzen**: Befindlichkeits-Skala: 1 (sehr angenehm) - 6 (sehr unangenehm)

1	2	3	4	5	6

Ab hier bitte ganze Zahlenwerte entsprechend der angegebenen Bewertungsskalen eintragen, Danke!

2. Wie war die Empfindung an den folgenden Körperstellen?

Bitte **Wert eintragen**: Befindlichkeits-Skala: 1 (sehr bequem) - 6 (sehr unangenehm)

	Kopf	Genick	Schulter	Arme	Schambein	Hüfte	Knie	Oberschenkel	Unterschenkel
Meßbeginn									
Meßmitte									
Meßende									
Sonstiges:									

3.) Haben Sie die Stimulationssignale (Ton, Licht) gestört? Skala: 1 (keine Störung) - 6 (sehr störend)

Ton:		Weshalb:
Licht:		Weshalb:

4.) Wie bewerten Sie folgende Aspekte der Messung:

Bewertungsskala: 1 (angenehm) - 6 (unangenehm)?

Dauer der Messung		Druck auf dem Bauch	
Schwierigkeit still zu sitzen		Raumtemperatur	
Sitzposition		Beengtheit auf dem Sitz	
Sitzkomfort		Beengtheit in der Kammer	
Rutschen auf dem Sitz		Sonstiges:	

5.) Wie hat sich ihr Kind während der Messung bewegt? Haben Sie Kontraktionen verspürt?

Bewertungsskala 1 - 10

Kindsbewegung: 1 sehr ruhig - 10 = sehr aktiv

Wehentätigkeit: 1 = keine - 10 = starke Wehentätigkeit

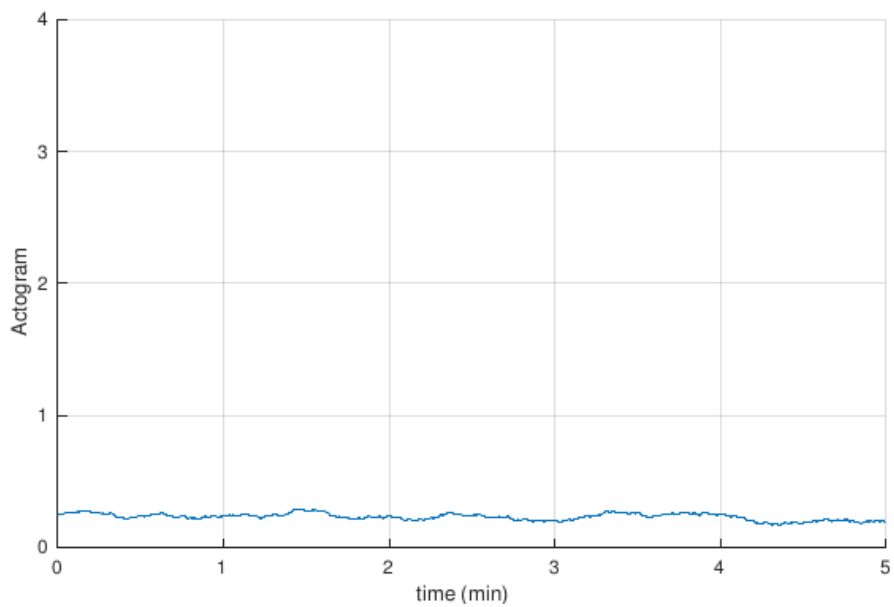
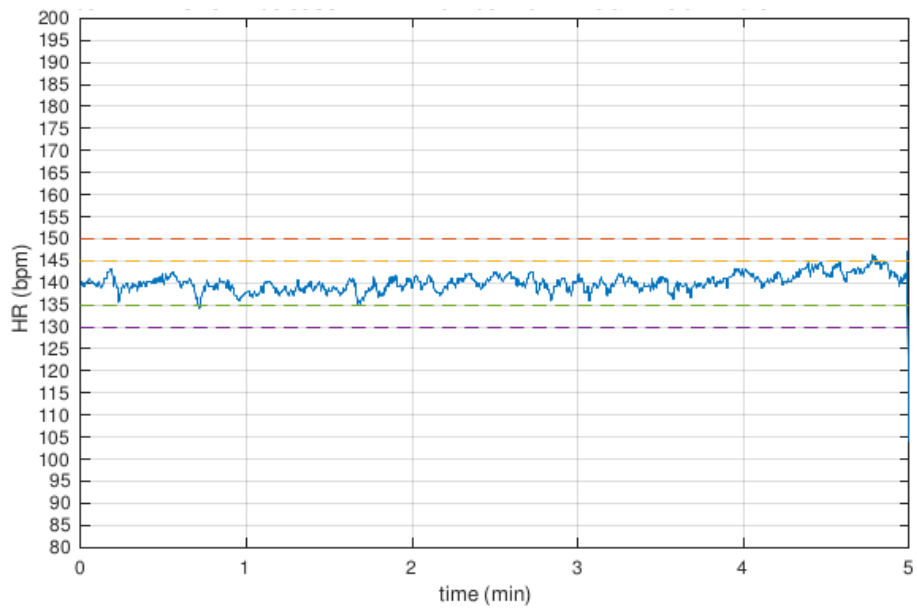
	Kindsbewegungen	Wehentätigkeit
Vor der Messung		
Messbeginn		
Messmitte		
Messende		
Nach der Messung		

6.) Sonstige Bemerkungen/ Anregungen:

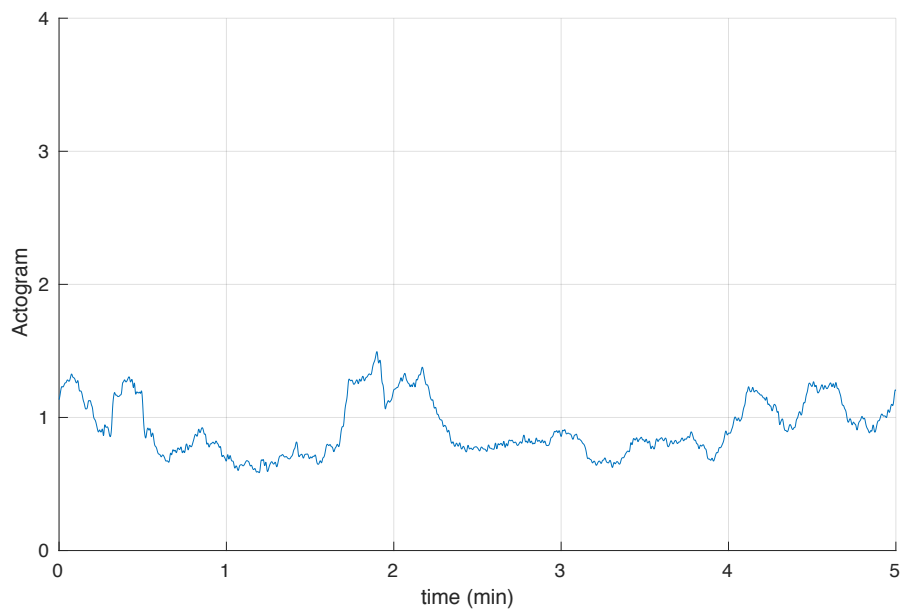
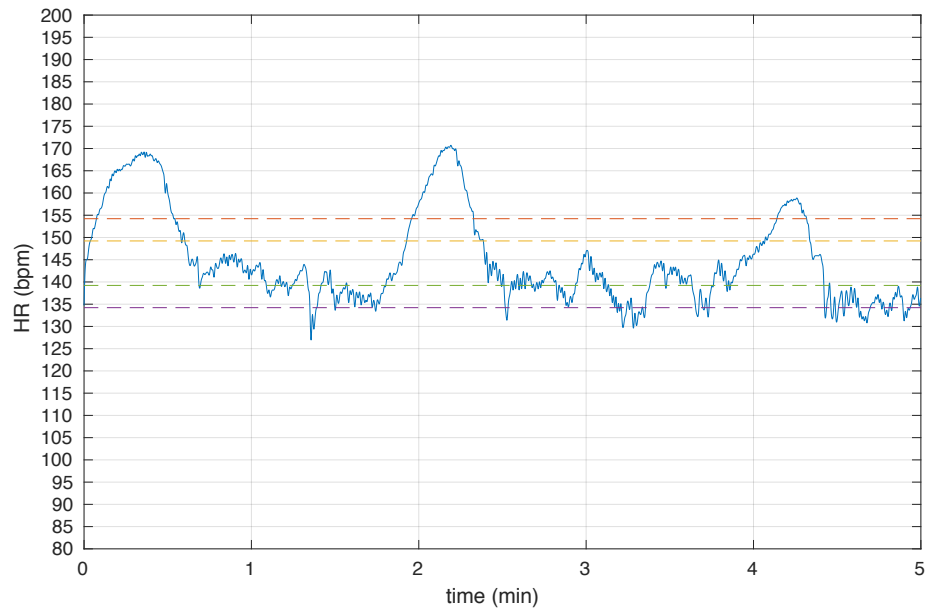
Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

8.6. Aktokardiogramme der Verhaltensstadien 1F- 4F

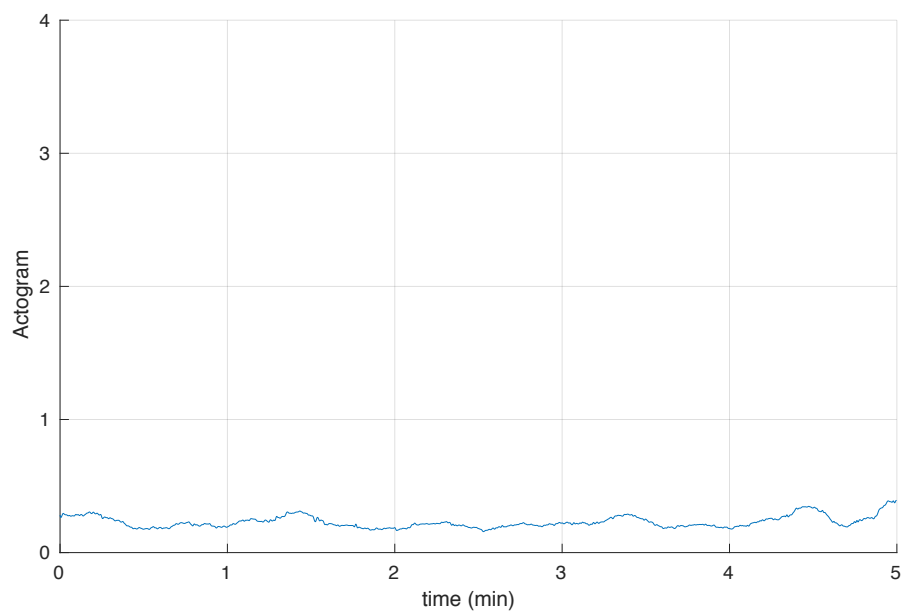
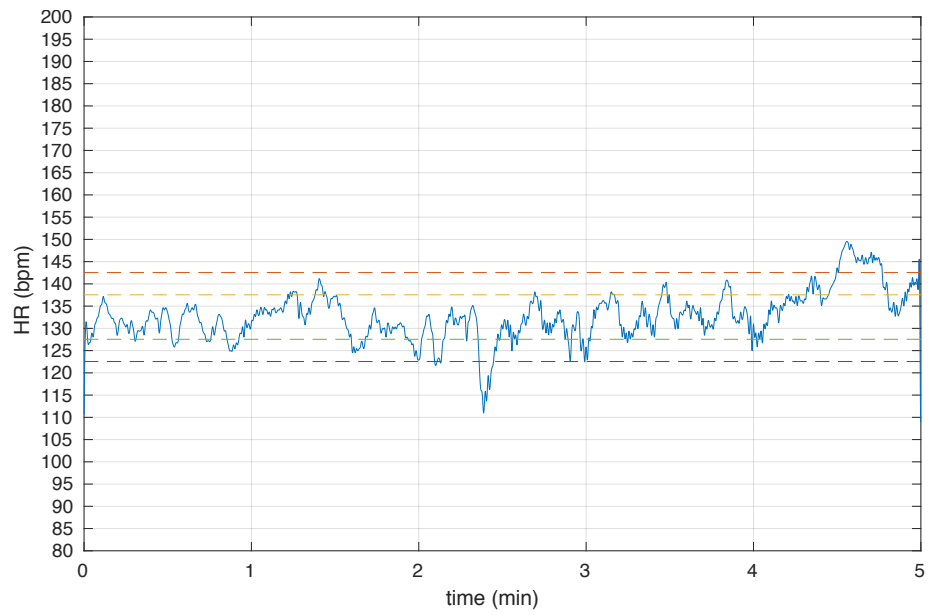
Stadium 1F



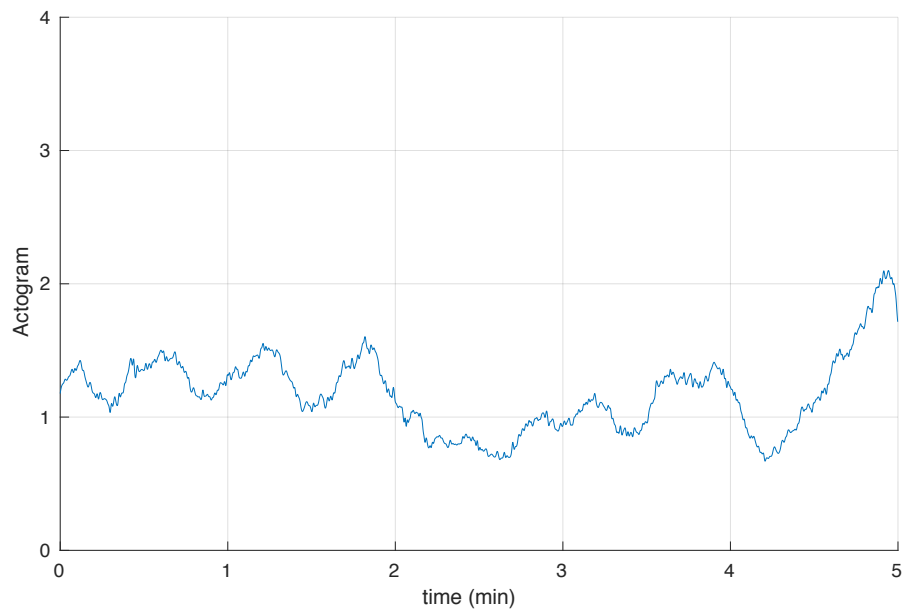
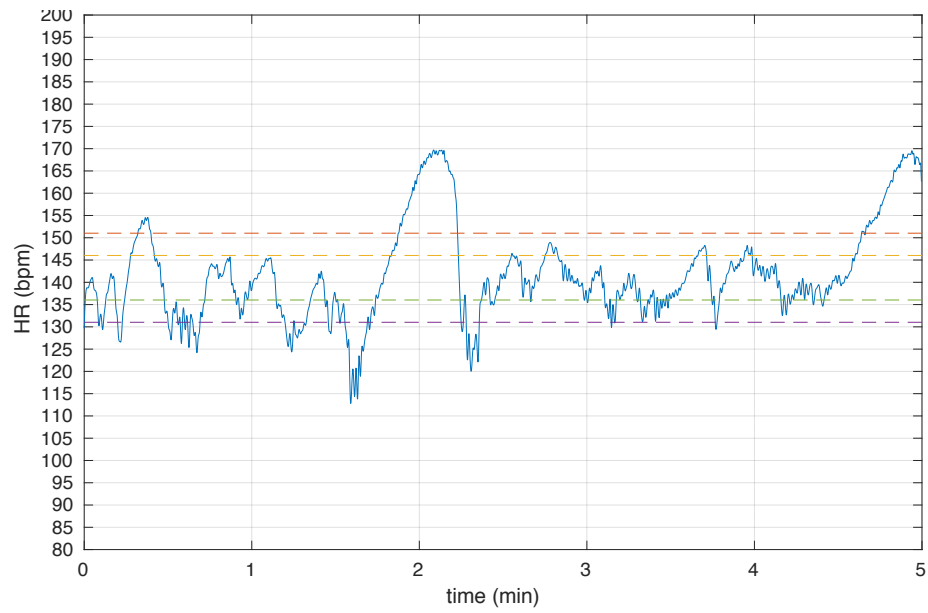
Stadium 2F



Stadium 3F



Stadium 4F



9. Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Florin-Andrei Taran für die Aufnahme als Doktorandin und die Möglichkeit an diesem spannenden Promotionsthema arbeiten zu dürfen.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Betreuerin Frau Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt, welche mit mir das Promotionsthema ausgearbeitet hat und welche mich stets mit großem Engagement und viel Zuversicht über die gesamte Zeit begleitet hat. Dankbar bin ich auch für die Möglichkeit, die Ergebnisse meiner Studie beim „Deutschen Kongress für Gynäkologie und Geburtshilfe“ in Berlin vorstellen und diese Erfahrung sammeln zu dürfen. Für das gespendete Vertrauen sowie die gute und freundliche Zusammenarbeit und die stets liebevollen Worte möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Franziska Schleger für die tatkräftige Unterstützung im fMEG-Zentrum vor Ort und für die wegweisenden Ratschläge bei der Bearbeitung der Statistik und der Dissertationsschrift.

Magdalene Weiß, PD Dr. Hubert Preissl und das gesamte Team am fMEG-Zentrum waren stets aufgeschlossen, freundlich und standen für alle Fragen zur Verfügung, auch hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die große Unterstützung, die aufgebrachte Geduld und den stets positiven Zuspruch. Ein großer Dank gilt meiner Mutter, welche mich von Anfang an begleitet hat und jederzeit mit ihren Ratschlägen und ihrer moralischen Unterstützung für mich da war.

Für die stets geleistete mühevollen Motivationsarbeit und das liebevolle Verständnis in der Zeit der Erarbeitung meiner Dissertation möchte ich mich herzlich bei meinem Freund Tobias bedanken.