

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Fetale Magnetokardiographie: Vegetative  
Entwicklungsdiagnostik bei IUGR mittels Verhaltensstadien  
und Herzratenvariabilität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Fehling, Tabea Yvonne

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F.-A. Taran  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Gille

Tag der Disputation: 18.06.2019

# Inhalt

Inhalt.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Entwicklung des Herzens.....	8
1.2 Erregungsleitung und Modulation durch das ANS.....	12
1.3 Intrauterine Wachstumsrestriktion.....	14
1.3.1 Definition und Ätiologie.....	14
1.3.2 Einteilung.....	16
1.3.3 Epidemiologie und Prognose.....	17
1.3.4 Diagnostik und Therapie.....	19
1.4 SGA.....	24
1.5 Herzratenvariabilitätsparameter.....	24
1.6 Fetale Verhaltensstadien.....	27
1.7 Fetale Magnetokardiographie.....	29
1.8 Ziel der Arbeit.....	30
2. Material und Methoden.....	32
2.1 Messgerät.....	32
2.2 Studienablauf.....	33
2.3 Studienkollektiv.....	34
2.4 Klassifizierung der Feten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe.....	42
2.5 Messablauf.....	43
2.6 Datenauswertung.....	45
2.6.1 Herzratenvariabilitätsparameter.....	48
2.6.2 Fetale Verhaltensstadien.....	50
2.7 Matchen.....	53
2.8 Statistik.....	54

3. Ergebnisse.....	56
3.1 Fetale Verhaltensstadien.....	56
3.1.1 aktiv/passiv-Vergleich über alle Gestationsalter.....	56
3.1.1.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe.....	56
3.1.1.2 SGA- und Kontroll-Gruppe.....	60
3.1.2 Verhaltensstadien in frühen Schwangerschaftswochen.....	63
3.1.2.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe.....	63
3.1.2.2 SGA- und Kontroll-Gruppe.....	66
3.1.3 Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen.....	69
3.1.3.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe.....	70
3.1.3.2 SGA- und Kontroll-Gruppe.....	74
3.2 HRV-Parameter.....	80
3.2.1 HRV-Vergleich zwischen Matches.....	80
3.2.1.1 Matching.....	80
3.2.1.2 IUGR und IUGR-C.....	85
3.2.1.3 SGA und SGA-C.....	86
3.2.2 HRV-Vergleich zwischen Gesamtgruppen.....	87
3.2.2.1 Gesamtersgruppen.....	87
3.2.2.2 Frühe Altersgruppen.....	88
3.2.2.3 Späte Altersgruppen.....	88
3.2.3 HRV-Vergleich zwischen Stadien einer Gruppe.....	88
3.2.3.1 Kontrollen.....	89
3.2.3.2 IUGR.....	92
3.2.3.3 SGA.....	93
4. Diskussion.....	101
4.1 Fetale Verhaltensstadien.....	102
4.2 Herzratenvariabilitätsparameter.....	104
5. Zusammenfassung.....	108
6. Literaturverzeichnis.....	110

7. Erklärung zum Eigenanteil.....	116
8. Anhang.....	117
8.1 Einwilligungserklärung.....	117
8.2 Studienprotokoll.....	118
8.3 Evaluationsbogen.....	122
9. Tabellenanhang.....	124
10. Danksagung.....	149

## Abkürzungsverzeichnis

ANS	autonomes Nervensystem
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARED	engl.: absent or reverse enddiastolic
AU	Abdomenumfang
AV	atrioventrikular
BPD	biparietaler Durchmesser
BPP	biophysikalisches Profil
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
cm	Zentimeter
C	Kontrolle
CTG	Kardiotokographie
EEG	Elektroencephalographie
ESC	European Society of Cardiology
FL	Femurlänge
fMEG	fetale Magnetoencephalographie
FOD	frontookzipitaler Durchmesser
g	Gramm
h	Stunde
HCN	engl.: hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated
HF	engl.: high frequency
HF <sub>n</sub>	normalisierte HF (high frequency)
HR	heart rate (Herzfrequenz)
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
IQ	Intelligenz-Quotient
IUGR	intrauterine growth restriction (intrauterine Wachstumsrestriktion)
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
LF	engl.: low frequency
LFn	normalisierte LF
LF/HF	LF-HF-Ratio
mAChR	muskarinerner Acetylcholin-Rezeptor
MCG	magnetocardiography (Magnetokardiographie)
MEG	Magnetoencephalographie
MKG	Magnetokardiographie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MWDH	Messwiederholung
nAChR	nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NN	Normal to Normal (gleichbedeutend RR)
pT	picoTesla
RMSSD	engl.: Root mean square of successive difference of NNs
RR	Abstand der RR-Intervalle
s/sec	Sekunde
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDNN	engl.: standard deviation of NNs
SGA	engl.: small for gestational age
SQUID	engl.: Superconducting Quantum Interference Device
SSW	Schwangerschaftswoche
TORCH	engl. Akronym für die Infektionskrankheiten Toxoplasmose, Others (andere wie Syphilis, HIV und Ringelröteln), Röteln, Cytomegalie und Herpes simplex

# 1. Einleitung

## 1.1 Entwicklung des Herzens

Das menschliche Herz durchläuft während der Fetalperiode eine Vielzahl von Entwicklungsprozessen und beginnt seine lebenswichtige Funktion schon am 22. Entwicklungstag mit rhythmischen Kontraktionen. Von da an hält es den fetalen Kreislauf intakt und ist während der gesamten Lebensdauer eines Menschen von existenzieller Bedeutung. Das Herz-Kreislauf-System ist das erste funktionsfähige System des Embryos und die embryonale Herztätigkeit kann bereits ab der vierten Entwicklungs-, und somit ab der sechsten Schwangerschaftswoche sonographisch festgestellt werden. Die Embryologie des Herzorgans und seine verschiedenen morphologischen Erscheinungsformen in der Fetalzeit sind für das Verständnis seiner Funktion und der Entstehung von Fehlbildungen von großer Bedeutung.

Nach der Blastogenese, der Entwicklung der Zygote inklusive Nidation, beginnt ab der dritten Entwicklungswoche die Embryogenese. Die drei differenzierten Keimblätter Ektoderm, Mesoderm und Entoderm, sowie die dem Ektoderm anliegende Amnionhöhle und der dem Entoderm angehängte Dottersack, sind die ersten wichtigen Strukturen des Embryos. Über Zwischenschritte entsteht die Chorda dorsalis als axiale Struktur des Embryos innerhalb des Mesoderms, während im Ektoderm die Neurulation stattfindet, bei der die embryonale Anlage für das spätere zentrale Nervensystem entsteht (Abbildung 1).

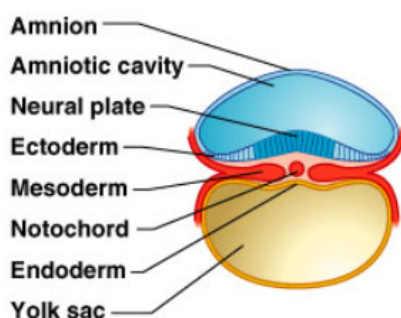


Abbildung 1: Die drei Keimblätter Ektoderm, Mesoderm und Entoderm, mit Amnionhöhle und Dottersack  
(Quelle: Figure "embryonic development", Human Anatomy and Physiology, 7e by Elaine Marieb and Katja Hoehn, Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings)



Schon in diesem frühen embryonalen Entwicklungsstadium entsteht im kranialen Teil des Embryos die kardiogene Zone als primitive Herzanlage aus Blut- und Endothelzellen. Dort befinden sich paarig und seitlich angelegte Herzschräuche, die im Rahmen der folgenden lateralen Abfaltung zu einem unpaaren, primitiven Herzschräuch im Thorax des Embryos werden. Dieser wird von Mesoderm umgeben, das sich später zum Myokard weiterentwickelt. Durch Schleifenbildung und Septierungsvorgänge kommt es bereits im Herzschräuch zur Entstehung der Herzbinnenräume (Abbildung 2).

Durch unterschiedlich schnelles Wachstum und damit verbundene Verkrümmungsprozesse bildet sich ab der vierten Entwicklungswoche aus dem primitiven Herzschräuch die S-förmige Herzschräife. Hier sind von kaudal nach kranial der Sinus venosus, das Atrium primitivum, der Ventriculus primitivus, der Bulbus cordis und der Truncus arteriosus zu erkennen. Aus dem Ventriculus primitivus wird später zum Großteil der rechte Ventrikel, während sich der Bulbus cordis hauptsächlich zum linken Ventrikel weiterentwickeln wird. Die Anlagen für die späteren venösen und arteriellen Gefäße direkt am Herzen sind der Sinus venosus und der Truncus arteriosus, während das Atrium primitivum die Anlage für die Herzvorhöfe darstellt. Im Aufbau der Herzschräife ist in diesem Entwicklungsstadium bereits einige Ähnlichkeit zum endgültigen Herzen allerdings noch ohne Seitentrennung erkennbar (Abbildung 2).

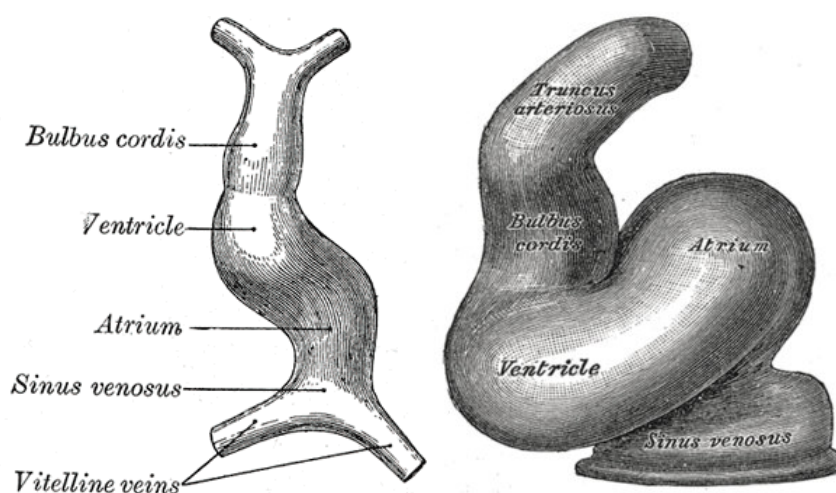


Abbildung 2: Herzschräuch (links) und Herzschräife (rechts) mit den Strukturen Venae vitellinae, Sinus venosus, Atrium primitivum, Ventriculus primitivus, Bulbus cordis und Truncus arteriosus

(Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Herz> (aufgerufen 19.04.2018))

Im nächsten Schritt kommt es zur Bildung der vier Herzbinnenräume. Die Trennung zwischen Vorhöfen und Kammern erfolgt, indem zwei Endokardkissen von den Herzwänden aus aufeinander zu wachsen und miteinander verschmelzen. Um eine Trennung der Kammern zu erreichen, wächst eine Muskelleiste von kaudal nach kranial, die später die Pars muscularis des Septum interventriculare ausmacht. Eine kranial liegende Öffnung, das Foramen interventriculare, wird dabei erst später von den Endokardkissen ausgehend verschlossen, und wird im endgültigen Ventrikelseptum als Pars membranacea bezeichnet. Der Truncus arteriosus wird durch das Einwachsen des Septum aorticopulmonale in Truncus pulmonalis und Aorta ascendens getrennt. Zur Trennung der Vorhöfe wächst zunächst das Septum primum von der Decke des Atrium primitivum nach kaudal, verbindet sich aber zugleich mit einer von den Endokardkissen aus nach kranial wachsenden Muskelleiste. Im Septum primum wird eine Öffnung im unteren Abschnitt, das Foramen primum, freigehalten. Während das Foramen primum nach und nach zuwächst, entsteht im oberen Anteil durch Einreißen des Septum primum das Foramen secundum. Vom Septum primum ausgehend beginnt nun rechts davon das Wachstum eines weiteren Septums, dem Septum secundum. Dieses weist im unteren Abschnitt eine Öffnung, das Foramen ovale, auf (Abbildung 3).

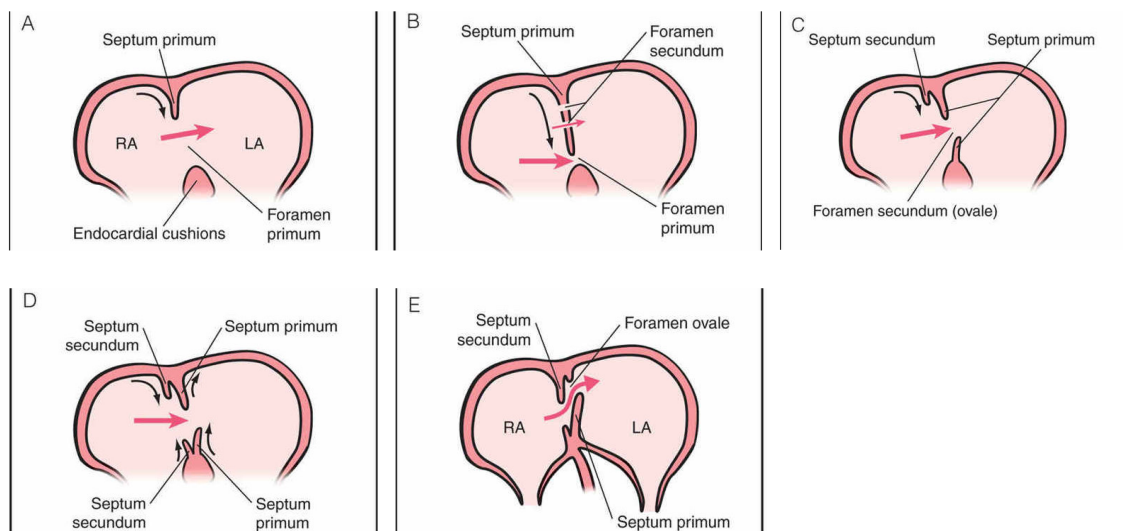


Abbildung 3: Die Septierungsvorgänge zwischen den Vorhöfen  
 (Quelle: <https://obgynkey.com/embryology-of-the-heart/> (aufgerufen 19.04.2018))

Die Existenz dieser beiden Öffnungen (Foramen ovale und Foramen secundum) ermöglicht als Kurzschluss zwischen rechtem und linkem Vorhof die Umgehung des pränatal noch nicht funktionsfähigen Lungenkreislaufs. Im fetalen Blutkreislauf gelangt sauerstoff- und nährstoffreiches Blut der Mutter über die Plazenta in die Umbilikalvene des Fetus. Diese gibt zunächst einen Gefäßast an die Vena portae ab und führt dann über den Ductus venosus Arantii direkt zur unteren Hohlvene. Mittels zweier Rechts-Links-Shunts, dem Foramen ovale, sowie dem Ductus arteriosus Botalli, einer Verbindung zwischen dem Truncus pulmonalis und der Aorta, wird der Lungenkreislauf umgangen und das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut gelangt über die Aorta in den Körperkreislauf des Fetus, bevor es über die Umbilikalarterien wieder der Plazenta zugeführt wird. Nach der Geburt ändern sich die Druckverhältnisse in den Vorhöfen, so dass die beiden Septen aufeinandergedrückt werden. In der Folge verschließt das Septum secundum das Foramen secundum, und das Septum primum das Foramen ovale funktionell. Auch der Ductus arteriosus Botalli und der Ductus venosus Arantii obliterieren postnatal zum Ligamentum arteriosum beziehungsweise zum Ligamentum venosum (Abbildung 4).

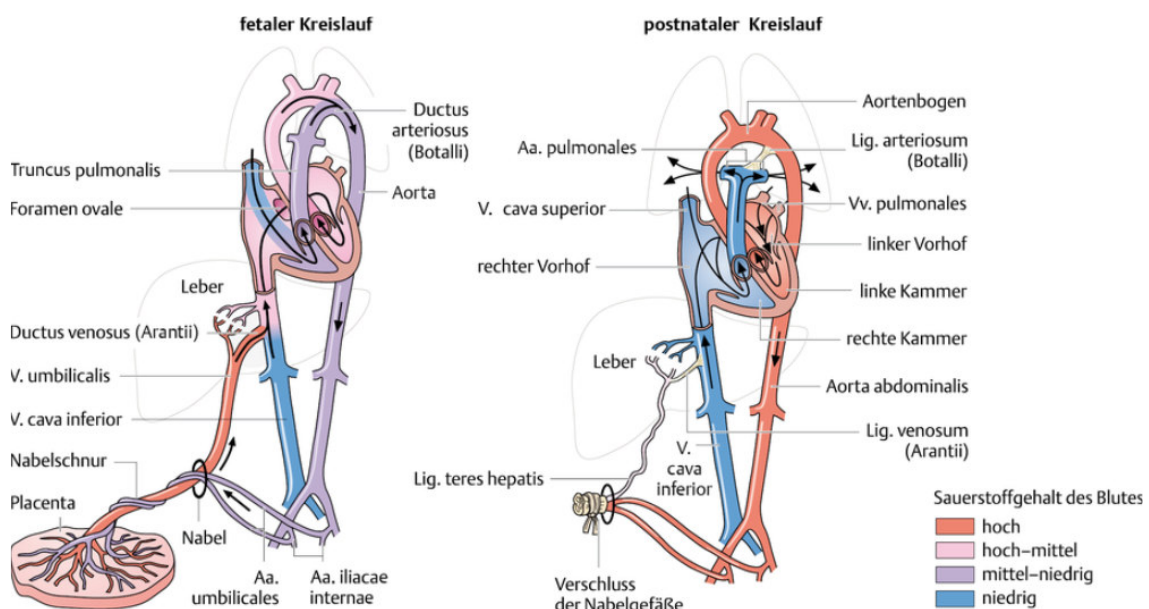


Abbildung 4: Der fetale und der postnatale Kreislauf im Vergleich

(Quelle: Aumüller et al., Duale Reihe Anatomie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014)

Die beiden funktionell aufeinander gedrückten Vorhofsepten verwachsen im Regelfall zu einem späteren Zeitpunkt miteinander (Aumüller et al., 2010). Bei bis zu 30% der Bevölkerung kommt es nicht zu einer permanenten Verbindung der beiden Septen, so dass eine persistierende Öffnung vorhanden bleibt. Ein solches Foramen ovale persistens hat in den meisten Fällen keinen Krankheitswert, kann aber bei sich ändernden Druckverhältnissen, wie sie beispielsweise beim Tauchen auftreten, zu Komplikationen führen, und wird mit der Pathogenese von Migräne und Schlafanfällen in Verbindung gebracht (Smart et al., 2015, Wilmshurst, 2018, Erharhagen et al., 2011).

## **1.2 Erregungsleitung und Modulation durch das ANS**

Das Zentrum der Erregungsbildung und -leitung des menschlichen Herzens ist der Sinus-Knoten. Er befindet sich im Bereich des rechten Herzohrs nahe des Sulcus terminalis, einer Vertiefung zwischen den Ansätzen der oberen und unteren Hohlvene, am rechten Vorhof. Eine spontane Depolarisation der Sinusknotenzellen bewirkt eine koordinierte Vorhofkontraktion, wird zudem über das kardiale Erregungsleitungssystem zum Kammermyokard weitergeleitet und führt so eine verzögerte Kontraktion des Kammermyokards herbei. Der Sinus-Knoten führt so im Normalfall zu einer Herzfrequenz von 60-80 Schlägen pro Minute. Die weiteren Abschnitte des Erregungsleitungssystems sind der Atrioventrikular-Knoten am Übergang vom rechten Vorhof zur rechten Kammer, das His-Bündel in der Pars membranacea des Kammerseptums, die beiden Tawara-Schenkel in der Pars muscularis des Kammerseptums und als letzter Abschnitt die Purkinje-Fasern, die sich von den Tawara-Schenkeln aus im Arbeitsmyokard verzweigen. Die Zellen des Erregungsleitungssystems sind zwar Herzmuskelzellen, unterscheiden sich aber morphologisch vom Arbeitsmyokard. Sie besitzen weniger Myofibrillen, enthalten mehr Glykogen, da sie hauptsächlich über die Glykolyse ihren Energiebedarf decken, und sind zudem mit besonderen Ionen-Kanälen ausgestattet, die eine spontane Depolarisation ermöglichen. Dabei sind insbesondere die HCN-Kanäle, auch „funny-channels“, des Sinus-Knotens zu nennen, die sich durch Hyperpolarisation öffnen und somit eine

sofortige, neue Depolarisation einleiten. So folgt auf ein abgeschlossenes Aktionspotenzial aus Depolarisation, Repolarisation und Hyperpolarisation, stets ein neues Aktionspotenzial und die rhythmische Kontraktion des Herzens ist sichergestellt. Die Morphologie des Aktionspotenzials unterscheidet sich aufgrund der unterschiedlichen Ausstattung mit Ionenkanälen zwischen den verschiedenen Abschnitten des Erregungsleitungssystems und dem Kammermyokard (Abbildung 5). Im Falle des Ausfalls eines höheren Abschnitts im Erregungsleitungssystem, beispielsweise des Sinus-Knotens beim Sick-Sinus-Syndrom, kann der darauffolgende Abschnitt, in diesem Fall der AV-Knoten, die Aufgabe der Erregungsbildung übernehmen. Da dabei aber nur noch eine geringere Frequenz gesendet wird, ist nur eine Erregungsbildung des AV-Knotens mit 40-60 Schlägen pro Minute noch mit dem Leben vereinbar (Fahlke et al., 2015).

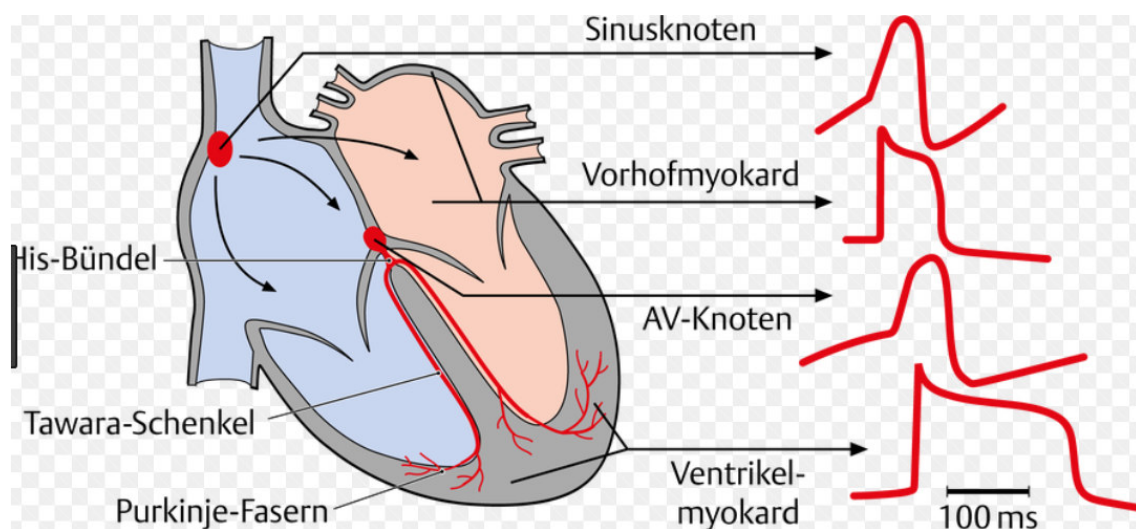


Abbildung 5: Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens mit den versch. Morphologien der Aktionspotenziale (Quelle: Huppelsberg, Kurzlehrbuch Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013)

Das Erregungsleitungssystem des Herzens arbeitet zwar autonom, unterliegt aber einem modulierenden Einfluss durch das autonome Nervensystem (ANS). Dies geschieht über Fasern des Plexus cardiacus an der Herzbasis, die zu den verschiedenen Abschnitten des Erregungsleitungssystems des Herzens ziehen. Dieser Plexus erhält sympathische Anteile aus cervikalen und teilweise auch aus thorakalen Grenzstrangganglien und parasympathische Anteile über den Nervus

vagus. Der Sympathikus bewirkt am Herzen über  $\beta_1$ -Rezeptoren eine Aktivitätssteigerung, während der Parasympathikus über muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren einen hemmenden Einfluss, allerdings nur auf die Herzvorhöfe, nicht auf die Ventrikel, hat (Fahlke et al., 2015). Die Tabelle 1 fasst die wichtigsten Informationen über den Plexus cardiacus und die damit verbundenen Wirkungen des autonomen Nervensystems auf die Herzaktivität zusammen.

	Sympathikus	Parasympathikus
<b>Plexus cardiacus</b>		
Ursprung	cervikale Grenzstrangganglien	Nervus vagus
Verschaltung im Ganglion	Grenzstrang	organnah
Rezeptor im Ganglion	nAChR	nAChR
Transmitter im Ganglion	Acetylcholin	Acetylcholin
Verschaltung am Zielorgan		
Rezeptor am Herzen	$\beta_1$	mAChR
Transmitter am Herzen	Noradrenalin	Acetylcholin
<b>Wirkung</b>	auf die gesamte Herzfunktion	nur auf die Vorhoffunktion
Herzfrequenz	steigt (positiv chronotrop)	sinkt (negativ chronotrop)
Erregungsleitung	steigt (positiv dromotrop)	sinkt (negativ dromotrop)
Kontraktionskraft	steigt (positiv inotrop)	sinkt (negativ inotrop)
Relaxationsgeschwindigkeit	steigt (positiv lusitrop)	-
Allgemeine Erregbarkeit	steigt (positiv bathmotrop)	-

Tabelle 1: Plexus cardiacus und damit verbundene Wirkungen des autonomen Nervensystems auf die Herzaktivität

## 1.3 Intrauterine Wachstumsrestriktion

### 1.3.1 Definition und Ätiologie

Bei einer vorliegenden intrauterinen Wachstumsrestriktion, IUGR (intrauterine growth restriction), erreicht ein Fetus sein genetisch determiniertes Gewicht in Folge eines gehemmten Wachstums nicht (Mandrizzato et al., 2008, Berg et al., 2010, Wollmann, 1998). Die Feten fallen, wie auch konstitutionell hypotrophe Feten (SGA), durch ein Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile auf. Der Begriff SGA (small for gestational age) bezeichnet dabei rein deskriptiv alle

Feten, die unabhängig von der Ätiologie ein Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile aufweisen. Ursächlich kann eine konstitutionelle Veranlagung, oder eine intrauterine Wachstumsrestriktion durch Minderversorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff sein (Wollmann, 1998). Abbildung 6 zeigt die Perzentilenkurven zur Einordnung eines Fetus als „small for gestational age“ nach Hadlock (Hadlock et al., 1991).

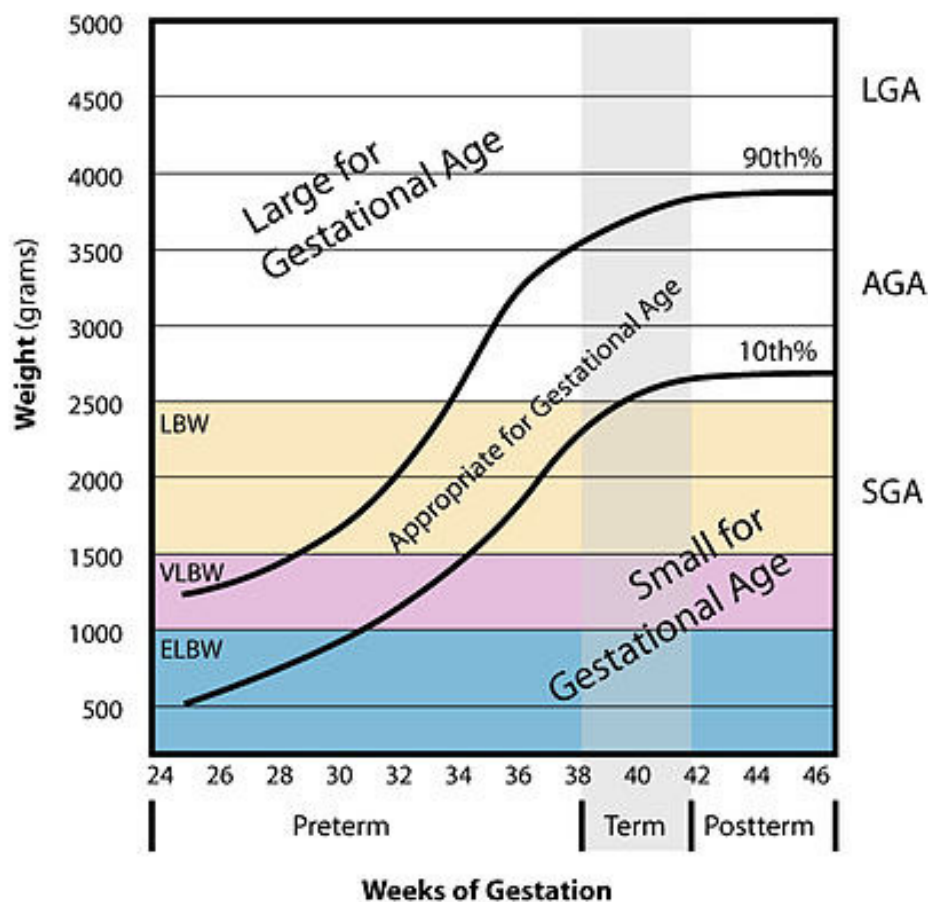


Abbildung 6.: Perzentilenkurven des Schätzwerts nach Hadlock zur Einordnung in SGA, AGA oder LGA

(Quelle: Yehudamalul ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weight\\_vs\\_gestational\\_Age.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weight_vs_gestational_Age.jpg)), „Weight vs gestational Age“ <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode> [https://de.wikipedia.org/wiki/Small\\_for\\_Gestational\\_Age](https://de.wikipedia.org/wiki/Small_for_Gestational_Age))

Die Ursachen für eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) sind heterogen und können vom Fetus, von der Mutter oder von der Plazenta ausgehen. Von fetaler Seite können Chromosomenanomalien, unter anderem Trisomien und Mosaik, nicht-chromosomale Erkrankungen wie Kretinismus oder Progerie,

aber auch intrauterine Infektionen, insbesondere die TORCH-Infektionen, ursächlich sein (Sheridan, 2005, Berg et al., 2010, Wollmann, 1998). Uteroplazentär bedingt kann eine IUGR bei einer Placenta praevia, chromosomalen Mosaikmustern, Mehrlingsschwangerschaften und vorzeitiger partieller Plazentalösung entstehen (Sheridan, 2005, Lestou and Kalousek, 1998, Peleg et al., 1998). Zu den maternalen Ursachen einer IUGR zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Thrombophilie, Anämie und Präeklampsie. Auch toxische Stoffe wie Alkohol, Nikotin und weitere Drogen, oder die Einnahme von Medikamenten können eine IUGR herbeiführen (Alfirevic et al., 2002, Brar and Rutherford, 1988, Peleg et al., 1998). In Entwicklungsländern spielt außerdem Mangel- und Unterernährung eine große Rolle in der Ätiologie der intrauterinen Wachstumsrestriktion (Imdad et al., 2011). Die häufigste Ursache für eine IUGR in Industrienationen ist aber die Präeklampsie, also ein Gestationshypertonus in Kombination mit einer Proteinurie von  $> 300\text{ml}/24\text{h}$ , die durch erhöhte Gefäßwiderstände zu einer verminderten Plazentaperfusion führt (Berg et al., 2010). Ein Fetus wird per definitionem als IUGR-Fetus klassifiziert, wenn sein Schätz- und Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegen und gleichzeitig ein pathologisch erhöhter Umbilikalarterienwiderstand über der 90. Perzentile nachweisbar ist.

### **1.3.2 Einteilung**

In früheren Studien war eine Unterteilung in symmetrische und asymmetrische IUGR-Feten üblich, weshalb die Kriterien für diese Einteilung hier kurz erläutert werden, obwohl heutzutage sowohl wegen etlicher Überschneidungen in der Ätiologie, Manifestation und Prognose, als auch der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten mittels Dopplersonographie, kaum noch zwischen diesen beiden Formen der intrauterinen Wachstumsrestriktion differenziert wird (Maciejewski et al., 2016, Bamfo and Odibo, 2011, Blackwell et al., 2001). Die Einteilung in symmetrische und asymmetrische IUGR-Feten richtet sich nach den Kriterien von Campbell und Thoms aus dem Jahr 1977 (Campbell and Thoms, 1977). Ein symmetrisches Wachstum entsteht im 1. oder 2. Trimenon der Schwangerschaft



durch verminderte Zellproliferation aller Gewebe und hat sowohl eine verminderte Körpergröße als auch ein vermindertes Körpergewicht zur Folge. Sie betrifft 20-30% der IUGR-Feten. Bei asymmetrischen IUGR-Feten bleibt die Massenzunahme des Fetus zu einer späteren Zeit in der Schwangerschaft aus, was einen verminderten Bauchumfang im Verhältnis zum Kopfumfang zur Folge hat und 70-80% der IUGR-Feten betrifft (Nardoza et al., 2012, Lin et al., 1991). Zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Formen wird während der Schwangerschaft die Fetometrie, und nach der Geburt der Ponderal-Index ( $PI = KG[g] \times 100 / KL[cm^3]$ ) als diagnostisches Mittel herangezogen (Prasad et al., 1989). Ein Ponderal-Index  $< 2,2 \text{ g/cm}^3$  ist bei gleichzeitig vorliegendem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile ein Hinweis auf eine asymmetrische Wachstumsrestriktion des Fetus, während ein Ponderal-Index  $\geq 2,2 \text{ g/cm}^3$  auf eine symmetrische Wachstumsrestriktion des Fetus hindeutet (Beck et al., 1999).

Des Weiteren gibt es eine Einteilung in früh und spät diagnostizierte IUGR-Feten. Als früh diagnostizierte, oder auch early-onset IUGR-Feten, werden dabei diejenigen Feten bezeichnet, bei denen eine IUGR bis einschließlich zur 31. Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde, während bei spät diagnostizierten, auch als late-onset IUGR-Feten bezeichneten Feten, die Diagnosestellung erst ab der 32. Schwangerschaftswoche erfolgte (Baschat, 2018, Herzog et al., 2017). Früh diagnostizierte IUGR-Feten haben meist eine schlechtere Prognose, da die früh beginnende Minderversorgung des Fetus die Organogenese stören kann, und auch über einen längeren Zeitraum das Massenwachstum des Fetus beeinflusst (Spencer et al., 2017).

### **1.3.3. Epidemiologie und Prognose**

In Industrieländern wird bei bis zu 10% der Schwangerschaften eine intrauterine Wachstumsrestriktion festgestellt (Ernst et al., 2014, Nardoza et al., 2012, Bamfo and Odibo, 2011, Lestou and Kalousek, 1998). Aufgrund der hohen perinatalen Mortalität werden aber nur 2-5% der Kinder in Industrieländern mit einer IUGR geboren (Sheridan, 2005, Berg et al., 2010). Die Häufigkeit von IUGR-Schwangerschaften wird in Entwicklungsländern aufgrund von Mangel-

und Unterernährung auf das 6-fache geschätzt mit der höchsten Prävalenz in Asien, vor allem in Südostasien, gefolgt von Afrika und Lateinamerika (Imdad et al., 2011). Die peri- und postnatale Mortalität ist bei IUGR-Feten im Vergleich zu eutrophen Feten um das 6- bis 8-fache erhöht (Militello et al., 2009, Sheridan, 2005, Berg et al., 2010). Bei bis zu 20% der Totgeburten wird eine intrauterine Wachstumsrestriktion als Ursache angegeben (Yu et al., 2017, Wollmann, 1998). Im Verlauf einer IUGR-Schwangerschaft leidet der Fetus unter Hypoxie (Schoots et al., 2018, Mandruzzato et al., 2008) und muss sich einer Adaptation an diese Minderversorgung unterziehen, um zu überleben. Diese Anpassungsreaktion wird fetale Programmierung genannt (Barker, 1990) und hat Folgen für den Fetus. Bei Neugeborenen mit IUGR kann es zu Hypothermie, nekrotisierender Enterokolitis, neonatalem Atemnotsyndrom, sowie Blutgerinnungsstörungen, intraventrikulärer Hämorrhagie und Polycythämia vera kommen. IUGR wird zudem assoziiert mit perinataler Asphyxie, Hyperlaktatämie und dadurch entstehender Azidose, sowie Hypoglykämie und Lungenfunktionsstörungen durch Mekoniumaspiration und persistierende pulmonale Hypertension (Rosenberg, 2008, Pallotto and Kilbride, 2006, Bernstein et al., 2000). Im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen kommt es auch zu der häufig ärztlich indizierten Frühgeburtlichkeit bei IUGR-Feten (Varnier et al., 2018), die im Vergleich zu normalen Schwangerschaften um das 5-fache erhöht ist (Jahn et al., 1998). Zudem konnten Galland et al. nachweisen, dass IUGR-Kinder in den ersten Lebensmonaten im Vergleich zu eutrophen Neugeborenen verminderte Herzratenvariabilitätsparameter, mit einem deutlich höheren Sympathikustonus aufweisen. Diese Beobachtungen könnten eine Erklärung für die erhöhte peri- und postnatale Mortalität und das Auftreten von Bluthochdruck und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter sein (Galland et al., 2006). Auch in der Studie von Aziz et al. wurden die HRV-Parameter zwischen eutroph und hypotroph geborenen Kindern, aber im Alter von neun bis zehn Jahren verglichen. Zu diesem Zeitpunkt konnten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen eutroph und hypotroph geborenen Kindern nachgewiesen werden. Allerdings waren die Unterschiede nur zwischen stark hypotrophen (Geburtsgewicht <2,5kg) und gesunden Kindern, sowie zwischen stark hypotroph

und hypotroph (Geburtsgewicht  $\geq 2,5$ kg, aber unterhalb der 10. Perzentile) geborenen Kindern signifikant (Aziz et al., 2012). Diese Ergebnisse zeigen, dass es für die Regeneration der Kinder von Bedeutung ist, wie ausgeprägt die intrauterine Wachstumsrestriktion während der Fetalperiode war.

Zusätzlich zu den bereits genannten kardiovaskulären Folgeerkrankungen und der arteriellen Hypertonie ist im späteren Leben das Auftreten von Krankheiten wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas sowie ein abnormes Größenwachstum möglich (Swamy et al., 2018, Gatford et al., 2010, Pallotto and Kilbride, 2006, Barker, 2006). Außerdem fallen IUGR-Kinder durch neurologische Entwicklungsstörungen auf. Sie können Konzentrationsprobleme in der Schule sowie einen verminderten IQ haben und erreichen oftmals einen geringeren Bildungsstand. Somit können psychische und soziale Probleme, als auch ein geringerer sozioökonomischer Status die Folge sein (Swamy et al., 2018, Vayssiere et al., 2015, Fattal-Valevski et al., 2009, Pallotto and Kilbride, 2006, Dahl et al., 2006).

### **1.3.4 Diagnostik und Therapie**

Zum jetzigen Stand der Wissenschaft gibt es keine effektive Therapie zur Wachstumsförderung von hypotrophen Feten (Ernst et al., 2014, Bamfo and Odibo, 2011). Bisherige therapeutische Ansätze mit hyperkalorischer Ernährung der Schwangeren oder des Fetus, maternaler Hämodilution, der Gabe von Sauerstoff, Proteinen, Wachstumsfaktoren, des Hormons ANP (atriales natriuretisches Peptid) oder von Medikamenten wie Antithrombotika und Betasympathomimetika zeigten keinen Erfolg (Nawathe and David, 2018, Groom and David, 2018, Gulmezoglu et al., 1997). In jüngsten Studien wird die Gabe von Acetylsalicylsäure, Melatonin, Kreatinin und N-Acetyl-Castein, sowie die Wirksamkeit von L-Arginin und Sildenafil erforscht. Bisher ist die Wirkung dieser Stoffe auf wachstumsretardierte Feten aber noch nicht ausreichend untersucht, um in der klinischen Praxis Anwendung zu finden (Groom and David, 2018, Nawathe and David, 2018, Chen et al., 2016). Essenziell für die Betreuung von IUGR-Schwangerschaften ist somit weiterhin die fetale Überwachung und

gegebenenfalls die ärztliche Intervention durch Entbindung per Sectio zur Senkung der Mortalitätsrate (Ernst et al., 2014, Berg et al., 2010).

Ein Fetus wird per definitionem als IUGR-Fetus klassifiziert, wenn sein Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile liegt und gleichzeitig ein pathologisch erhöhter Umbilikalarterienwiderstand über der 90. Perzentile nachweisbar ist. Die Diagnosestellung erfolgt dementsprechend bei einer sonographischen Untersuchung. Hierbei wird eine Fetometrie, also eine Vermessung des biparietalen (BPD) und frontookzipitalen Kopfdurchmessers (FOD), sowie des Kopf- (KU) und Abdomenumfangs (AU) und der Femurlänge (FL) durchgeführt, um das Gewicht des Fetus abschätzen zu können. Im Anschluss daran werden die umbilikalen und uterinen Gefäßwiderstände dopplersonographisch bestimmt (Ernst et al., 2014, Alberry and Soothill, 2007, Albaiges et al., 2000). Die Untersuchung der Plazentaperfusion ermöglicht die Unterscheidung zwischen IUGR- und konstitutionell bedingten SGA-Feten, da beide Gruppen zuvor durch Hypotrophie in der Fetometrie auffällig werden, die Gefäßwiderstände allerdings nur bei IUGR-Feten pathologisch erhöht sind (Ott, 2000). Vorausgesetzt ist, dass zuvor chromosomale oder infektiöse Ursachen ausgeschlossen wurden. Den Goldstandard zur Überwachung hypotropher Feten stellen regelmäßige Wachstumskontrollen mittels Ultraschall, Kardiotokographien und Dopplersonographien dar (Imdad et al., 2011, Alberry and Soothill, 2007, Berg et al., 2010). Die Kardiotokographie, kurz CTG, erlaubt eine Einschätzung der kardialen Situation des Fetus anhand seiner Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und erfasst außerdem Zu- und Abnahmen der Herzfrequenz, die als Akzeleration und Dezeleration bezeichnet werden, parallel zur Wehentätigkeit. Mittels Kardiotokographie kann eine Dekompensation des Fetus jedoch erst relativ spät detektiert werden, weshalb sie bei der Betreuung von IUGR-Schwangerschaften eher als zusätzliches Verfahren zur Dopplersonographie angewandt wird (Alberry and Soothill, 2007). Da in Industrieländern die Plazentainsuffizienz die Hauptursache für intrauterine Wachstumsrestriktion ist, empfiehlt es sich bei diagnostizierter Hypotrophie des Fetus, im Schwangerschaftsverlauf weitere dopplersonographische Untersuchungen durchzuführen, um seine Situation bestmöglich überwachen zu können, und so

eine gravierende Verschlechterung seines Zustands rechtzeitig zu erkennen, und die Entbindung einzuleiten. Jüngere Studien haben gezeigt, dass somit die perinatale Mortalität von IUGR-Feten um bis zu 29% gesenkt werden kann (McCowan et al., 2018, Alfirevic et al., 2017, Imdad et al., 2011).

Eine dopplersonographische Untersuchung verschiedener Gefäße ermöglicht die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit des Blutes und des Gefäßwiderstandes. Die Arteriae uterinae haben einen hohen Vorhersagewert zur Beurteilung der intrauterinen Wachstumsrestriktion (Berg et al., 2010). Das Strömungsprofil in diesen Arterien ändert sich während der Schwangerschaft, so ist eine postsystolische Inzisur, ein sogenanntes Notching, in frühen Schwangerschaftswochen noch normal und ab der 24. Woche pathologisch. Dieses Notching sowie Gefäßwiderstände über der 90. Perzentile stellen ein hohes Risiko für Präeklampsie, Plazentainsuffizienz und eine vorzeitige Plazentalösung dar.

Bei der Untersuchung der Umbilikalarterie sind ebenfalls Gefäßwiderstände über der 90. Perzentile pathologisch und auch ein sogenannter ARED-Flow, absent or reverse enddiastolic flow, ist ein pathologisches Zeichen. Dabei ist das Hypoxie-Risiko für den Fetus umso höher, je ausgeprägter der ARED-Flow, also der nicht vorhandene Blutfluss oder Blutrückfluss in der Umbilikalarterie, ist. Eine Abstufung des ARED-Flow ermöglicht die Abschätzung des Schweregrades der Plazentainsuffizienz (Ott, 2002). Abbildung 7 zeigt verschiedene pathologische Befunde einer dopplersonographischen Untersuchung der Umbilikalarterie.

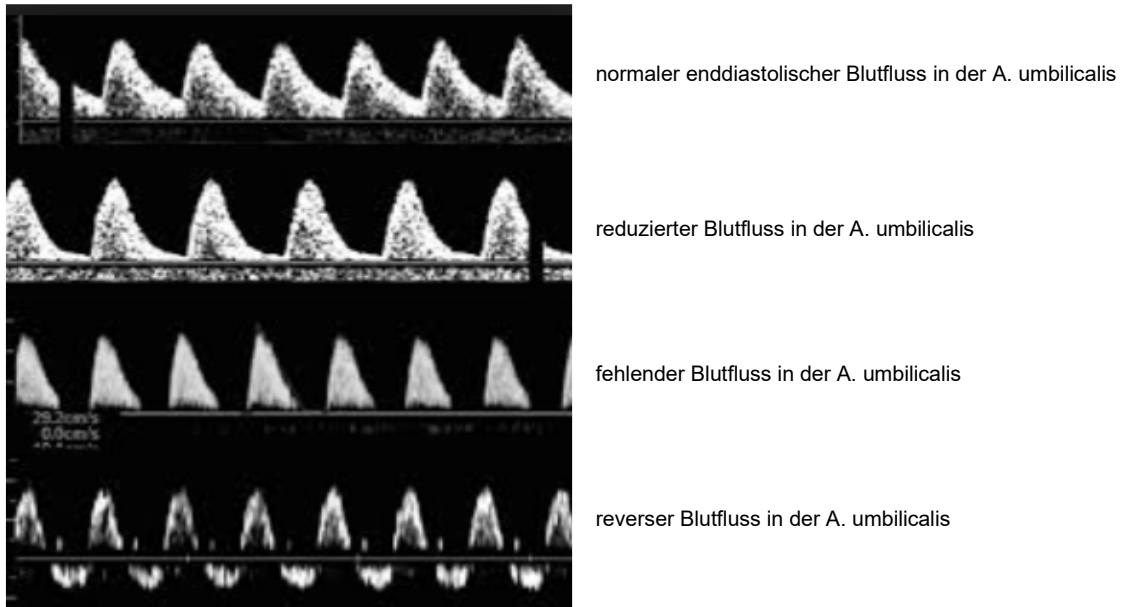


Abbildung 7: Veränderungen der Dopplerflussparameter der Arteria umbilicalis bei zunehmender uteroplazentarer Flusseinschränkung (Quelle: Rath, Geburtshilfe und Perinatalmedizin, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010)

Bei der dopplersonographischen Untersuchung der Arteria cerebri media zeigt sich physiologischerweise ein hoher Gefäßwiderstand. Ein Zeichen für die Dekompensation des Fetus ist die hypoxämiebedingte Zentralisierung des fetalen Kreislaufes, bei der erniedrigte Gefäßwiderstände in der Zerebralarterie gemessen werden können, was als „brain sparing“ bezeichnet wird, und der bestmöglichen Durchblutung des Gehirns dient (Berg et al., 2010).

Neben den bisher genannten arteriellen Gefäßen können auch Abschnitte des venösen Systems dopplersonographisch untersucht werden. Dazu eignet sich zum einen der Ductus venosus, da er Rückschlüsse auf die kardiale Funktion und die Kompensationsfähigkeit des Fetus zulässt. Eine schwere Kreislaufzentralisation führt zur Myokardinsuffizienz und somit einem zentralnervösen Druckanstieg. Als pathologische Zeichen in der Untersuchung des Ductus venosus können eine Zunahme der Pulsatilität sowie retrograde Blutflüsse nachgewiesen werden, die für eine Dekompensation des Fetus sprechen (Baschat et al., 2001).

Der Rückstau in venöse Gefäße durch die fetale Kreislaufzentralisation kann auch durch eine dopplersonographische Untersuchung der Vena umbilicalis

nachgewiesen werden. Auch hier zeigen sich dann im zweiten und dritten Trimenon pathologische Pulsationen (Baschat et al., 2001).

Sofern bei einem Fetus eine intrauterine Wachstumsrestriktion diagnostiziert wurde, sollte er regelmäßig mittels Dopplersonographie und CTG untersucht werden, um eine Dekompensation frühzeitig zu detektieren und gegebenenfalls ärztlich intervenieren zu können. Zum Abstand der Untersuchungsintervalle gibt es verschiedene Aussagen (McCowan et al., 2018, Baschat, 2010), eine regelmäßige Verlaufskontrolle spätestens alle 14 Tage und bei Auffälligkeiten häufiger ist aber klar zu empfehlen. Bei hohem Risiko ist außerdem eine stationäre Aufnahme in ein spezialisiertes Zentrum in Erwägung zu ziehen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollten außerdem weitere Ursachen neben der uteroplazentären Minderperfusion, wie Noxen, maternale Vorerkrankungen oder Infektionen, bedacht und gegebenenfalls gemieden beziehungsweise therapiert werden. Wenn die Dekompensation des Fetus droht, steigert die Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifung nachweislich das neonatale Outcome in frühen Schwangerschaftswochen (McCowan et al., 2018, Peleg et al., 1998).

Zur Einschätzung des Zustands des wachstumsretardierten Fetus wird oft das sogenannte biophysikalische Profil, kurz BPP, angewandt (Ott, 2012, Baschat et al., 2001). Dieser Score bezieht einen CTG-Nonstress-Test des Fetus, die Fruchtwassermenge, sowie den fetalen Tonus und fetale Körper- und Atembewegungen mit ein. Das BPP dient somit als Entscheidungshilfe zur Risikoeinschätzung und Notwendigkeit der Entbindung. Ist die Fruchtwassermenge allerdings für IUGR-Schwangerschaften untypisch hoch, so werden Dekompensationen des Fetus im biophysikalischen Profil teilweise nicht rechtzeitig erkannt (Albaiges et al., 2000, Rowlands and Vyas, 1995). Aus diesem Grund, wird an der Entwicklung neuer Scores gearbeitet, die die aussagekräftigen dopplersonographischen Untersuchungsergebnisse direkt miteinbeziehen, und so die Situation des Fetus besser einschätzen können (Odibo et al., 2014).

## **1.4 SGA**

Der Begriff „small for gestational age“, SGA, bezeichnet generell Feten mit einem Schätz- und Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. SGA-Feten, bei denen im weiteren Verlauf der Diagnostik kein pathologisch erhöhter Umbilikalarterienwiderstand nachgewiesen werden kann und andere ursächliche Pathologien wie Infektionen, maternale Noxen und chromosomale Störungen ausgeschlossen werden konnten, repräsentieren schlichtweg den untersten Bereich der Größenverteilung in einer Population und sind somit konstitutionell klein (Vayssiere et al., 2015, Ott, 2002, Goldenberg and Cliver, 1997). Der Anteil der nicht pathologisch, sondern konstitutionell hypotrophen SGA-Feten wird in der Literatur mit 50-85% angegeben (Ernst et al., 2014, Alberry and Soothill, 2007, Berg et al., 2010).

## **1.5 Herzratenvariabilitätsparameter**

Der gesunde menschliche Herzschlag unterliegt physiologischen Schwankungen, die mittels der Berechnung von Herzratenvariabilitätsparametern genauer untersucht werden können. Da die Herzratenvariabilität aufgrund der Einflüsse des autonomen Nervensystems (ANS) auf das Erregungsbildungssystem des Herzens zu Stande kommt, ist es durch die Betrachtung der HRV-Parameter möglich, Rückschlüsse auf die Funktion des ANS zu ziehen. So können HRV-Parameter zur Diagnostik und Prognosebeurteilung bei Krankheitsbildern wie Diabetes mellitus, sowie bei einem Myokardinfarkt oder Apoplex herangezogen werden (Benichou et al., 2018, Sessa et al., 2018, Constantinescu et al., 2018). Auch in der Pränataldiagnostik findet die HRV-Analyse als Indikator für die Ausreifung des autonomen Nervensystems ihre Anwendung (Kotini et al., 2001). Dazu werden die Zeitabstände zwischen direkt aufeinanderfolgenden R-Zacken analysiert und so die augenblicklichen Variationen der Herzaktivität untersucht (Malik, 1996). Es werden drei Domänen von HRV-Parametern unterschieden, Parameter des Zeitbereichs, des Frequenzbereichs und nichtlineare Parameter. Die in dieser



Studie untersuchten HRV-Parameter werden in der folgenden Tabelle 2 näher beschrieben (David et al., 2007, Malik, 1996).

	<b>Parameter</b>	<b>Definition</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>Zeitbereich</b>	HR	Herzfrequenz [bpm]	- sympathisch und parasympathisch reguliert
	RR	Abstand der RR-Intervalle [ms]	- sympathisch und parasympathisch reguliert
	SDNN	Standardabweichung der RR-Intervalle [ms]	- spiegelt Gesamtherzratenvariabilität wieder - vorwiegend sympathisch reguliert - erfasst langfristige Schwankungen
	RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle [ms]	- vorwiegend parasympathisch reguliert - erfasst kurzfristige Schwankungen
<b>Frequenzbereich</b>	LF	Low Frequency [ $ms^2$ ]	- vorwiegend sympathisch, gering parasympathisch reguliert - Frequenzbereich - fetal: 0,08-0,2 Hz - adult: 0,04-0,15 Hz
	LFn	normalisierte LF	- wird mittels Subtraktion der VeryLowFrequency-Komponenten (0,003-0,04 Hz) von der Gesamtleistung (<0,4 Hz) durchgeführt - reduziert Artefakte - minimiert den Einfluss von Veränderungen der Gesamtleistung auf die LF
	HF	High Frequency [ $ms^2$ ]	- vorwiegend parasympathisch reguliert - Frequenzbereich - fetal: 0,4-1,7 Hz - adult: 0,15-0,4 Hz
	HFn	normalisierte HF	- wird mittels Subtraktion der VeryLowFrequency-Komponenten von der Gesamtleistung durchgeführt - reduziert Artefakte - minimiert den Einfluss von Veränderungen der Gesamtleistung auf die HF

	LF/HF	LF/HF-Ratio	- Verhältnis zwischen LF und HF - spiegelt sympathovagales Gleichgewicht wieder
--	-------	-------------	--

Tabelle 2: HRV-Parameter des Zeit- und des Frequenzbereichs und ihre Bedeutung

Mit zunehmendem Gestationsalter lassen sich physiologische Veränderungen der Herzratenvariabilität feststellen. So sinkt die durchschnittliche Herzfrequenz des Fetus (HR) von anfangs etwa 175 bpm bis zum Ende der Schwangerschaft auf circa 145 bpm ab (DuBose, 1990). Parallel dazu nimmt die fetale Herzratenvariabilität im Schwangerschaftsverlauf als Zeichen der Entwicklung des autonomen Nervensystems zu (Van Leeuwen et al., 1999).

Bei wachstumsretardierten Feten konnte in früheren Studien mittels CTG eine verminderte Herzratenvariabilität als Zeichen der Entwicklungsverzögerung des autonomen Nervensystems festgestellt werden (Nijhuis et al., 2000, Nijhuis et al., 1999). Die Unterschiede im Vergleich zu normotrophen Feten wurden in der Folge auch mittels fetaler Magnetokardiographie untersucht, da sich diese Untersuchungsmethode dank der hohen zeitlichen Auflösung (in Millisekunden) besonders gut zur Analyse fetaler Herzratenvariabilität eignet (Schneider et al., 2006). Dabei zeigte sich bei IUGR-Feten zum einen keine signifikante Zunahme der Herzratenvariabilität mit steigendem Gestationsalter wie sie sonst physiologischerweise beobachtet werden kann (Schneider et al., 2006). Zum anderen konnte bei IUGR-Feten im Vergleich zu normotrophen Feten eine signifikant geringere Herzratenvariabilität als Indikator für die Entwicklungsverzögerung des ANS nachgewiesen werden (Hoyer et al., 2017).

## 1.6 Fetale Verhaltensstadien

Fetale Verhaltensstadien beschreiben den Aktivitätszustand eines Fetus. Die Einteilung der Feten in die verschiedenen Verhaltensstadien erfolgt unter Betrachtung fetaler Herzratenvariabilitätsmuster und fetaler Bewegungen nach den Kriterien von Nijhuis et al. aus dem Jahr 1982. Bis zur einschließlich 32. Schwangerschaftswoche ist nur die Unterscheidung eines aktiven und eines passiven Verhaltensstadiums möglich. Ab der 33. Schwangerschaftswoche kann zwischen den Stadien 1F (passiv schlafend), 2F (aktiv schlafend), 3F (passiv wach) und 4F (aktiv wach) differenziert werden (Nijhuis et al., 1982, Pillai and James, 1990). In frühen Schwangerschaftswochen erfolgen fetale Bewegungen noch eher zufällig, ab der zweiten Schwangerschaftshälfte sind zunehmend Aktiv- und Passivphasen zu erkennen, und im letzten Trimester kommen während dieser aktiven und passiven Phasen auch immer öfter spezifische Herzratenvariabilitätsmuster vor (Schneider et al., 2004). Aus diesem Grund ist eine verlässliche Detektion der vier fetalen Verhaltensstadien erst ab dem dritten Trimester möglich (Schneider et al., 2008).

Die fetale Magnetokardiographie ist zum einen dazu in der Lage, Herzratenvariabilitätsparameter zeitlich hochaufgelöst zu erfassen und zum anderen, durch die Detektion von Veränderungen des Herzvektors, fetale Rumpfbewegungen zu registrieren. Dazu wird ein Aktokardiogramm des Fetus erstellt, das die Herzratenvariabilitätsmuster und die Bewegungen über die Zeit darstellt. Anhand dieses Aktokardiogramms kann das fetale Verhaltensstadium während einer fMKG-Messung bestimmt werden. Schon in den 90er Jahren konnte bei IUGR-Feten mittels Ultraschalluntersuchungen eine Beeinträchtigung der fetalen Verhaltensstadien festgestellt werden (Romanini and Rizzo, 1995), die sich auch in vorangegangenen fMKG-Studien als vermehrtes Vorkommen von passiven Verhaltensstadien abzeichnete (Morin et al., 2015, Rieder and Tübingen, 2017).

Der folgenden Tabelle 3 ist eine Beschreibung der Herzratenvariabilitätsmuster in Kombination mit den beobachteten Bewegungen zur Klassifikation der fetalen Verhaltensstadien mittels Magnetokardiographie zu entnehmen. Sie erfolgt in

Anlehnung an die Stadieneinteilung nach Nijhuis, allerdings ohne die ursprünglich mit vorgesehene Analyse von fetalen Augenbewegungen (Brandle et al., 2015).

Gestationsalter [Wochen]	Kriterium	passiv	aktiv		
≤ 32	<b>Oszillationsbreite</b>	< +/- 5 bpm	> +/- 5 bpm		
	<b>Grundlinie</b>	stabil flottierend, < 10 bpm	variabel flottierend, ≥ 10 bpm		
	<b>Akzeleration</b> > 15 bpm > 15 sec	selten, isoliert	oft, regelmäßig		
	<b>Bewegung</b>	selten, kurz	oft, regelmäßig		
Gestationsalter [Wochen]	Kriterium	1F = passiv schlafend	2F = aktiv schlafend	3F = passiv wach	4F = aktiv wach
≥ 33	<b>Oszillationsbreite</b>	< +/- 5 bpm	≥ +/- 5 bpm	≥ +/- 5 bpm	≥ +/- 10 bpm
	<b>Grundlinie</b>	stabil, bleibt < 160 bpm	variabel, bleibt < 160 bpm	stabil, bleibt < 160 bpm	erreicht ≥ 160 bpm
	<b>Akzeleration</b> > 15 bpm > 15 sec	selten, isoliert	regelmäßig, kann ≥ 160 bpm erreichen	keine	groß, verlängert (> 30 bpm), kann ≥ 160 bpm erreichen
	<b>Bewegung</b>	sporadisch, kurz	oft, regelmäßig	keine	kontinuierlich, kräftig

Tabelle 3: Kriterien zur Klassifikation der fetalen Verhaltensstadien nach Nijhuis

## HRV-Parameter und fetale Verhaltensstadien

In den verschiedenen fetalen Verhaltensstadien von aktivem oder passivem Schlaf oder Wachsein (Nijhuis et al., 1982) lassen sich physiologische Veränderungen der Herzratenvariabilität feststellen.

Ab der zweiten Schwangerschaftshälfte können in den fetalen Verhaltensstadien nach Nijhuis bestimmte Herzratenvariabilitätsmuster beobachtet werden. Dies ist

ein Indikator für die zunehmende Modulation des Herzschlags durch das autonome Nervensystem und die damit verbundene Anpassung des Herzschlags an den Aktivitätszustand des Fetus (Schneider et al., 2004).

### **1.7 Fetale Magnetographie**

Die fetale Magnetographie stellt eine nicht-invasive, zeitlich hochauflösende Untersuchungsmethode zur Aufzeichnung fetaler Herz- und Hirnaktivität dar. Das fMEG-Gerät der Universität Tübingen ist eine Weiterentwicklung des weltweit ersten, speziell für fetale Messungen konzipierten, Magnetographiegeräts der *University of Arkansas for Medical Sciences* (Little Rock, Arkansas, USA). Es wurde bezüglich der Sensoren und des Sitzkomforts weiterentwickelt, um Messungen zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt über eine längere Messdauer durchführen zu können, als es bisher mit dem US-amerikanischen Prototypen möglich war. Mittels Magnetographie können magnetische Felder gemessen werden, die im menschlichen Gewebe durch elektrische Ströme erzeugt werden. Die Magnetfelder der Herzaktivität liegen im Bereich von  $10^{-9}$  Tesla, die der Hirnaktivität im Bereich von nur  $10^{-15}$  Tesla. Zu ihrer Aufzeichnung sind folglich hochsensible Sensoren nötig und, um Störungen durch das Erdmagnetfeld von  $10^{-4}$  Tesla zu minimieren, sollten die Messungen in einem magnetisch abgeschirmten Raum stattfinden. Ein Vorteil der Magnetographie im Vergleich zur Aufzeichnung elektrischer Signale ist, dass die magnetischen Ströme nicht durch umgebende Schichten wie die fetale Vernix caseosa verzerrt werden. Messungen der Hirnaktivität mittels Elektroenzephalographie waren bisher nur nach stattgefundenem Blasensprung, also unter der Geburt möglich, so dass mittels EEG während der Schwangerschaft keine Aussage über die fetale Hirnentwicklung getroffen werden konnte. Die Analyse von Herzratenvariabilitätsparametern konnte dank der hohen zeitlichen Auflösung von MKG-Messungen im Vergleich zu elektrokardiographischen Messungen ebenfalls verbessert werden. Bisherige magnetographische Messungen von Schwangeren unter Verwendung herkömmlicher Magnetographie-Geräte bargen aufgrund der Untersuchungsposition in Rückenlage das Risiko eines Vena-cava-

Kompressionssyndroms. Diese lebensbedrohliche Komplikation konnte durch die besondere Konstruktion der fMEG-Geräte und die sitzende Untersuchungsposition ausgeräumt werden. Die fetale Magnetographie hat sich somit in bisherigen Studien als hervorragende Untersuchungsmöglichkeit der fetalen Herz- und Hirnentwicklung in utero dargestellt (Preissl et al., 2005, Kiefer-Schmidt et al., 2012) und wird in der vorliegenden Studie verwendet.

### **1.8 Ziel der Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine experimentell-klinische Grundlagenstudie, die mithilfe des fetalen Magnetographiesystems (fMEG-Gerät) der Universität Tübingen durchgeführt wurde. Ziel der Arbeit war es, Unterschiede zwischen gesunden und hypotrophen Feten in Bezug auf die fetalen Verhaltensstadien und Herzratenvariabilitätsparameter zu untersuchen. Dabei wurde im Unterschied zu vielen vorangegangenen Studien bei den hypotrophen Feten nochmals zwischen IUGR- und SGA-Feten differenziert. Um der IUGR-Gruppe zugeordnet werden zu können, musste neben einem Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile, ein Umbilikalarterienwiderstand oberhalb der 90. Perzentile nachweisbar sein. Diese Unterscheidung ist aufgrund des unterschiedlichen klinischen Outcomes auch pränatal von Bedeutung. Die Hypotrophie der SGA-Feten beruht auf konstitutionellen Faktoren und ist im späteren Leben mit keinerlei gesundheitlichen Folgen, abgesehen von einer geringen Körpergröße, verbunden. Die Hypotrophie der IUGR-Feten hingegen beruht auf einer Minderversorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff, die eine Wachstumsrestriktion zur Folge hat. Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob IUGR- und SGA-Feten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Entwicklung des autonomen Nervensystems verzögert sind. Zur Beantwortung sollten die folgenden Hypothesen geprüft werden:

1. IUGR-Feten sind häufiger in passiveren Stadien anzutreffen als SGA-Feten und gesunde Kontrollen.
2. Bei IUGR-Feten zeigen sich im Vergleich zu nach fetalem Verhaltensstadium und Gestationsalter gematchten Kontrollen

Unterschiede in den HRV-Parametern, nicht aber zwischen SGA-Feten und gematchten Kontrollen.

3. Unterschiede zwischen den HRV-Parametern sind auch zwischen den nicht nach Verhaltensstadium gematchten Gesamtgruppen nachweisbar.
4. Die HRV-Parameter zwischen den Stadien innerhalb einer Gruppe unterscheiden sich in der Kontrollgruppe stärker als in der IUGR- und SGA-Gruppe.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Messgerät

Das fMEG-Gerät Tübingen (VSM MedTech Ltd., Port Coquitlam, Canada) ist das zweite Magnetographie-System weltweit, das speziell für fetale Messungen entwickelt wurde. Es ist nach dem Vorbild des seit dem Jahr 2000 für die *University of Arkansas for Medical Sciences* (Little Rock, Arkansas, USA) eingesetzten fetalen MEG-Systems entstanden. Mit diesen fetalen Magnetographie-Geräten ist es möglich sowohl die fetale Herzaktivität (fMKG) im Bereich von  $10^{-9}$  Tesla als auch die fetale Hirnaktivität (fMEG) im Bereich von  $10^{-15}$  Tesla aufzuzeichnen.

Das fMEG-Gerät in Tübingen wurde 2008 installiert und befindet sich in einer magnetischen Abschirmkammer (Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland) um Messstörungen durch das starke Erdmagnetfeld zu minimieren. Die Kommunikation mit der Schwangeren ist über eine Kamera- und eine Gegensprechanlage trotzdem jederzeit möglich. Zur Messung befindet sich die Schwangere auf einem höhenverstellbaren Sitzsystem und kann sich in die dem graviden Abdomen entsprechend, konkav geformte und um  $45^\circ$  nach vorne geneigte Sensorenschale lehnen. Zur Stabilisierung wird zusätzlich ein Gurtsystem um den Rücken der Schwangeren angelegt. Die Abbildung 8 zeigt das fMEG-Gerät und seine Position in der magnetischen Abschirmkammer.



Abbildung 8: fetales MEG-Gerät in Ruheposition

Linkes Bild: Der Dewar des fMEGs befindet sich in einer  $70^\circ$  aufrechten Lage, um die Heliumabdampftrate in messfreien Zeiten so gering wie möglich zu halten

Rechtes Bild: Messkammer mit aufrechtstehendem Dewar, davor PC-Arbeitsplatz mit Messmonitoren, Kameraüberwachung und Gegensprechanlage

(Quelle: fetales MEG-Zentrum der Universität Tübingen, Deutschland)



Die gleichmäßig in der Schale angeordneten SQUID-Sensoren sind Gradiometer erster Ordnung und haben eine Basislänge von 5cm, einen Durchmesser von 21mm und einen Intersensorenabstand von durchschnittlich 2,5cm. Abbildung 9 zeigt die Anordnung der Sensoren in der Sensorenschale und deren Position im Verhältnis zu einer beispielhaften Lage des Fetus im mütterlichen Abdomen.

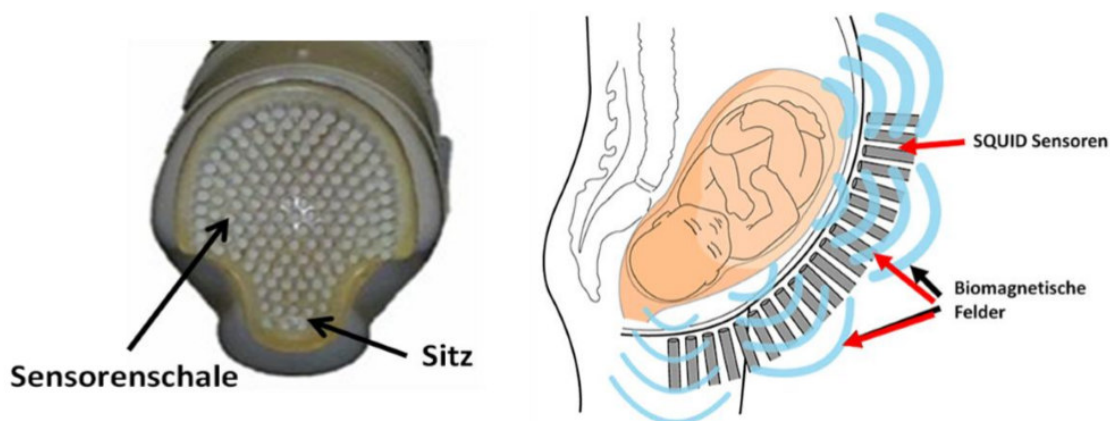


Abbildung 9: Sensorenschale (links) und schematische Darstellung der SQUID-Sensoren des fMEG-Systems (rechts)  
(Quelle: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas of Medical Sciences, USA)

Zur Detektion und Abschwächung externer Störgeräusche sind zusätzlich 29 Referenzsensoren im Magenetographiesystem enthalten (Preissl et al., 2005).

Des Weiteren werden drei Magnetspulen mit einem Gurt am Rumpf der Schwangeren angebracht, einer an der linken Seite, einer an der rechten Seite und einer am Rücken. Nach sonographischer Bestimmung der fetalen Köpfchenposition wird an eben dieser Stelle des Abdomens ein viertes Coil fixiert. Mittels dieser vier Coils kann die mütterliche Bewegung vor und nach der Messung detektiert werden, indem ihre Lage in Relation zu den SQUID-Sensoren bestimmt und verglichen wird.

## 2.2 Studienablauf

Die Rekrutierung der Probandinnen für die Studie erfolgte sowohl über die Pränataldiagnostik und die Schwangerenambulanz der Universitätsfrauenklinik Tübingen, als auch über Flyer und Informations-E-mails des fMEG-Zentrums, oder durch Hinweise auf dessen Homepage, auf die hin sich die Schwangeren

selbstständig telefonisch meldeten. Die im fMEG-Zentrum angestellte Hebamme führte die Messungen mithilfe einer Doktorandin durch. Die Probandinnen wurden je nach Schätz- und Geburtsgewicht des Fetus und dopplersonographisch untersuchtem Umbilikalarterienwiderstand der IUGR-, SGA- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Lag das Schätzwert des Fetus unterhalb der 10. Perzentile so wurden sie bei gleichzeitig vorhandenem erhöhtem Umbilikalarterienwiderstand oberhalb der 90. Perzentile der IUGR-Gruppe zugeteilt, und ohne placentare Durchblutungsauffälligkeiten (Umbilikalarterienwiderstand <90. Perzentile) der SGA-Gruppe zugeordnet. Feten mit Schätzwert im Normbereich und regelrechter Plazentaperfusion wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Befand sich ein Kind während der Schwangerschaft grenzwertig oberhalb, bei Geburt aber unterhalb der 10. Perzentile, so wurde es rückwirkend in die Gruppe der SGA-Feten aufgenommen, sofern keine dopplersonographischen Auffälligkeiten während der Schwangerschaft vorlagen. Die Studienteilnahme war freiwillig und zu Beginn wurde zur Dokumentation eine Einwilligungserklärung (s. Anhang) von den Probandinnen unterzeichnet. Während der gesamten Messung waren die Probandinnen sowohl ärztlich als auch durch die am fMEG-Zentrum angestellte Hebamme betreut. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen erteilte zuvor die Genehmigung zur Studiendurchführung (Projektnummer 476/2008MPG1).

### **2.3 Studienkollektiv**

An der Studie nahmen 150 Probandinnen teil. Manche von Ihnen nur einmalig, viele aber mehrmals, so dass bis zu zwölf Messungen während einer Schwangerschaft durchgeführt wurden. Eine Probandin war im Studienzeitraum zweimal schwanger und nahm in beiden Schwangerschaften an der Studie teil. Insgesamt wurden 291 Datensätze aus 150 Schwangerschaften von 149 Probandinnen erhoben.

Es wurden drei Gruppen unterschieden: IUGR-Gruppe (wachstumsretardierte Feten mit dopplersonographisch verifizierter Plazentainsuffizienz), SGA-Gruppe

(wachstumsretardierte Feten ohne dopplersonographische Auffälligkeiten) und Kontrollgruppe (gesunde, eutrophe Feten).

Das durchschnittliche Gestationsalter in der Kontroll-Gruppe lag bei 33,33 Wochen, die früheste Messung erfolgte in der 28. Woche, die späteste in der 41. Woche. Das mittlere Alter der Probandinnen in der Kontroll-Gruppe war 32,39 Jahre, die jüngste Probandin war zum Messzeitpunkt 19 Jahre alt, die älteste 42. Insgesamt wurden 205 Messungen bei gesunden Feten durchgeführt.

In der IUGR-Gruppe erfolgt die früheste Messung bei einem Gestationsalter von 29 Wochen, die späteste in der 38. Woche, hier lag der Durchschnitt bei 33,38 Schwangerschaftswochen. Die jüngste Probandin war 23 Jahre alt, die älteste 41, der Altersdurchschnitt der Probandinnen lag bei 32,44 Jahren. Von wachstumsretardierten Feten mit Plazentainsuffizienz wurden 24 Datensätze erhoben.

Das durchschnittliche Gestationsalter in der SGA-Gruppe lag bei 34,19 Wochen, die früheste Messung erfolgte in der 28. Woche, die späteste in der 40. Woche. Das mittlere Alter der Probandinnen in der SGA-Gruppe war 31,58 Jahre, die jüngste Probandin war zum Messzeitpunkt 21 Jahre alt, die älteste 40. Insgesamt wurden 62 Messungen bei wachstumsretardierten Feten ohne dopplersonographische Auffälligkeiten durchgeführt.

Einschlusskriterien zur Rekrutierung von Schwangeren:

- Einlingsschwangerschaft
- Sicheres Schwangerschaftsalter, sonographisch im 1. Trimenon bestätigt
- Abschluss der 27. Schwangerschaftswoche

Direkte Ausschlusskriterien:

- Mehrlingsschwangerschaften
- Fetale Fehlbildungen, chromosomale Störungen und virale Infektionen
- Maternales Alter < 18 Jahre
- Mangelnde Einwilligungsfähigkeit der Probandin

Spätere Ausschlusskriterien:

- Keine eindeutige Gruppenzuordnung möglich
- Gestationsdiabetes in der Kontrollgruppe
- Gewicht im Schwangerschaftsverlauf außerhalb der 10. bzw. 90. Perzentile in der Kontrollgruppe
- Medikamenteneinnahme (u.a. Methyl-Dopa, Nifedipin, Adalat, Citalopram, Lithium) in der Kontroll- und SGA-Gruppe
- Fetalen Nabelschnur-pH (arteriell) bei Geburt  $< 7.0$  oder 5 Minuten APGAR  $< 5$
- Geburtsgewicht außerhalb der 10. bzw. 90. Perzentile in der Kontrollgruppe
- Exitus post partum

Von den ursprünglich vorhandenen 291 Datensätzen mussten 82 Datensätze ausgeschlossen werden, da sie spätere Ausschlusskriterien erfüllten (Rest 209). Diese Datensätze wurden im Verlauf dieser Studie nicht bearbeitet. Bei vier Datensätzen war es zu Speicherfehlern gekommen, welche ein Öffnen der Dateien nicht zuließen (Rest 205). 19 Messungen waren von schlechter Qualität, weshalb keine Stadien- und HRV-Parameter-Analyse durchgeführt werden konnte. Folglich konnten 186 Datensätzen in die Auswertung miteinbezogen werden. Dabei erfüllten acht nicht die Qualitätsbedingungen, die vorher für die Erkennung des Herzschlags festgelegt worden waren (relative Standardabweichung der Abstände zwischen den R-peaks  $< 12\%$ ), oder lieferten bei visueller Überprüfung mangelhafte Ergebnisse, so dass in die statistische Auswertung 178 Dateien einfließen konnten. Das folgende Balkendiagramm (Abbildung 10) zeigt, in welchem Verhältnis sich die Kollektive vom Gesamt- (291) zum Auswertungskollektiv (178) aus Kontroll-, IUGR- und SGA-Messungen zusammensetzten.

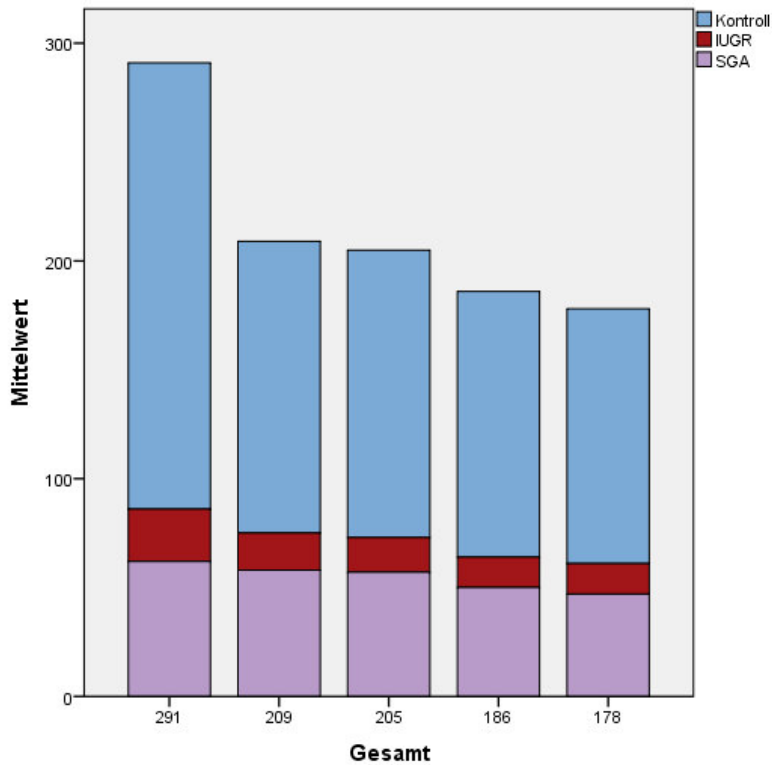


Abbildung 10: Anteil an Kontroll- (blau), IUGR- (rot) und SGA-Datensätzen (lila) im Gesamtkollektiv (291), nach Anwendung späterer Ausschlusskriterien (209), abzüglich Datensätzen mit Speicherfehlern (205), abzüglich nicht auswertbarer Datensätze (186) und schließlich ohne die Messungen, die von schlechter Qualität waren (178)

Im Auswertungskollektiv mit 178 Datensätzen lag das durchschnittliche Gestationsalter der Feten bei 33,56 Wochen, wobei der jüngste Fetus 28, und der älteste Fetus 41 Wochen alt war. Die Probandinnen waren zum Messzeitpunkt im Mittel 32,5 Jahre alt. Das Alter der jüngsten Probandin betrug 21, und das der ältesten 41 Jahre. Die folgenden Balkendiagramme (Abbildung 11 und 12) zeigen die Verteilung der Schwangerschaftswochen und des Alters der Probandinnen.

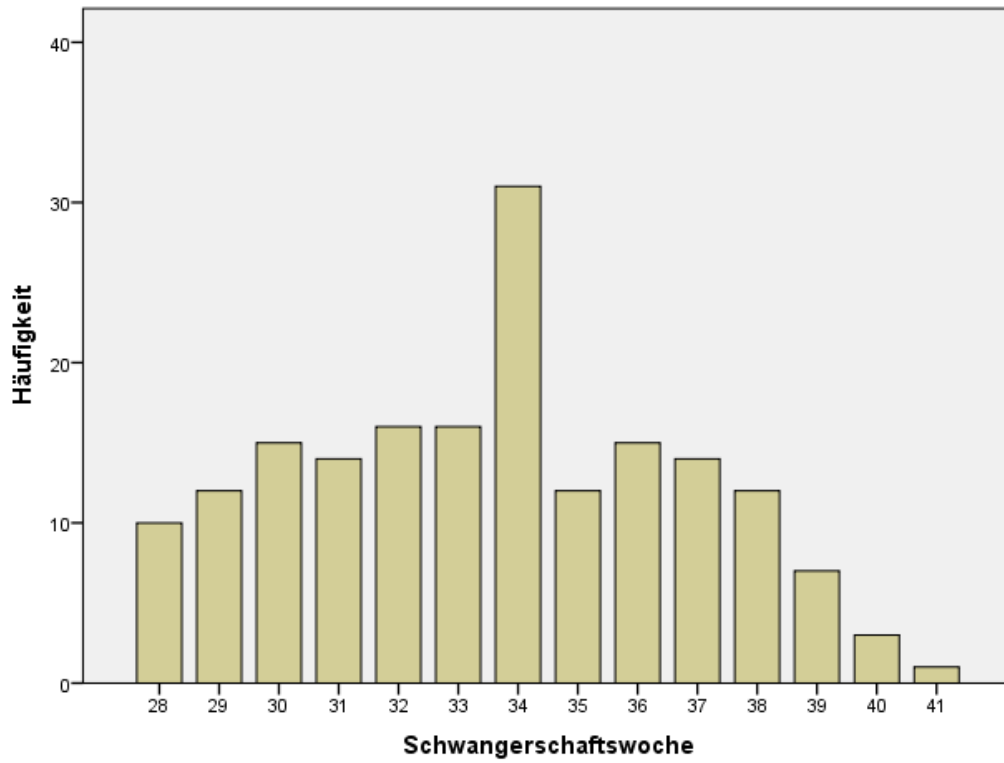


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftswochen im Auswertungskollektiv

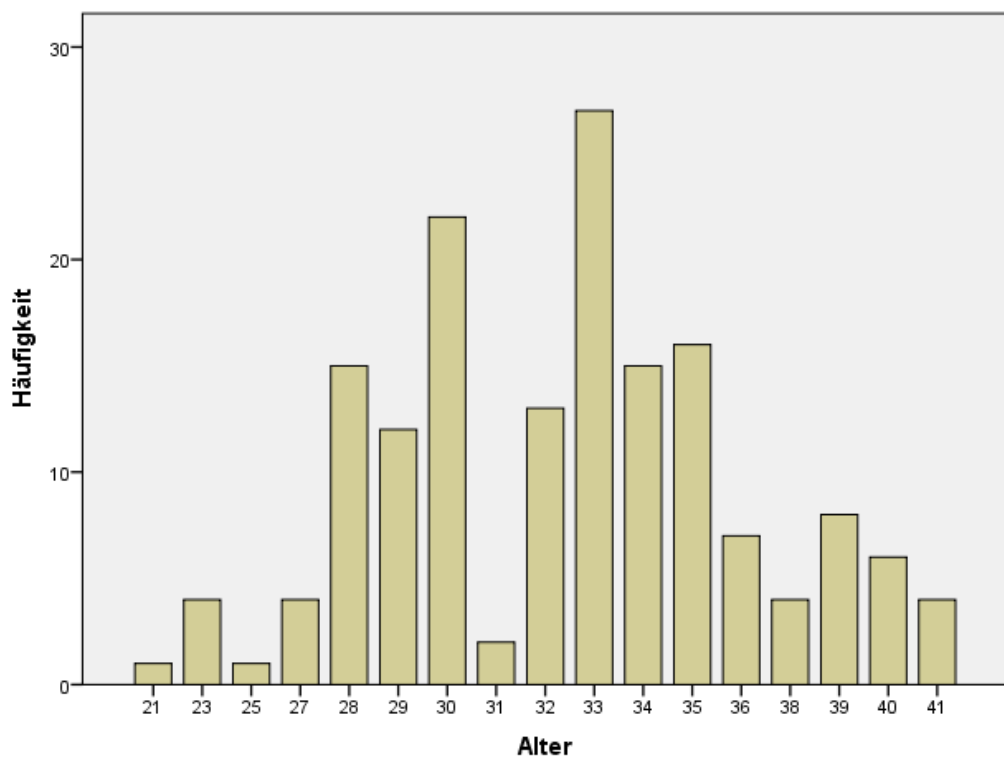


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des Alters der Probandinnen im Auswertungskollektiv

Die Durchschnitts-, Minimum-, und Maximumwerte für die Schwangerschaftswoche und das mütterliche Alter in den in die Auswertung eingegangenen Gruppen, Kontroll-, IUGR- und SGA-Gruppe, sind in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt. Darin ist außerdem ein Vergleich der oben genannten Werte in den frühen (bis zur einschließlich 32. SSW) und späten (ab der 33. SSW) Schwangerschaftswochen aufgeführt.

	Kontrollen		IUGR		SGA	
<b>Auswertungskollektiv</b>						
N=	117		14		47	
Schwangerschaftswoche Mittel	33,34		33,57		34,11	
SSW Min. und Max.	28	41	29	38	28	40
Mütterliches Alter [Jahre] Mittel	32,06		34,27		33,11	
Alter Min. und Max.	23	41	23	41	21	40
<b>Frühe SSW</b>						
N=	48		5		14	
Schwangerschaftswoche Mittel	30,10		31,20		30,21	
SSW Min. und Max.	28	32	29	32	28	32
Mütterliches Alter [Jahre] Mittel	32,02		34,00		33,64	
Alter Min. und Max.	23	41	32	38	29	39
<b>Späte SSW</b>						
N=	69		9		33	
Schwangerschaftswoche Mittel	35,59		34,89		35,76	
SSW Min. und Max.	33	41	33	38	33	40
Mütterliches Alter [Jahre] Mittel	32,09		34,50		32,87	
Alter Min. und Max.	23	41	23	41	21	40

Tabelle 4: Durchschnitts-, Minimum- und Maximumwerte von Schwangerschaftswoche und Probandinnenalter in der Kontroll-, IUGR-, und SGA-Gruppe im gesamten Auswertungskollektiv und unterteilt in frühe und späte Schwangerschaftswochen

Für einige Auswertungen im Ergebnisteil war es, um statistische Testbedingungen zu erfüllen, erforderlich, dass von jeder Probandin nur eine Messung mit in die Auswertung miteinbezogen wird. Aus diesem Grund wurde eine Messwiederholungsvariable erstellt, die von jeder Probandin immer nur die erste Messung in die statistische Auswertung miteinbezogen. Die Durchschnittswerte in den verschiedenen Gruppen ohne Messwiederholungen (MWDH) sind in der folgenden Tabelle 5 aufgeführt. Auch hier ist außerdem ein Vergleich in den frühen und späten Schwangerschaftswochen erfolgt.

<b><u>OHNE MWDH</u></b>	<b>Kontrollen</b>		<b>IUGR</b>		<b>SGA</b>	
<b>Alle Gestationsalter</b>						
N=	67		12		21	
SSW Mittel	31,78		33,33		33,57	
SSW Min. und Max.	28	38	29	38	28	39
Alter Mittel	32,17		34,20		32,15	
Alter Min. und Max.	23	41	23	41	21	40
<b>Frühe SSW</b>						
N=	39		5		7	
SSW Mittel	29,87		31,20		29,71	
SSW Min. und Max.	28	32	29	32	28	32
Alter Mittel	31,97		34,00		33,71	
Alter Min. und Max.	23	41	32	38	29	39
<b>Späte SSW</b>						
N=	28		7		14	
SSW Mittel	34,43		34,86		35,50	
SSW Min. und Max.	33	38	33	38	33	39
Alter Mittel	32,52		34,40		31,31	
Alter Min. und Max.	27	41	23	41	21	40

Tabelle 5: Durchschnitts-, Minimum- und Maximumwerte von Schwangerschaftswoche und Probandinnenalter in der Kontroll-, IUGR-, und SGA-Gruppe im Auswertungskollektiv ohne Messwiederholungen, nochmals unterteilt in frühe und späte Schwangerschaftswochen



Die Tabellen 6 und 7 zeigen, dass sich durch die Messwiederholungsvariable, die Stadienverteilungen in den frühen (<33.SSW) und späten (>32.SSW) Schwangerschaftswochen in der Kontroll-, und IUGR-Gruppe nicht bedeutend verändern. Das ist wichtig, da die HRV-Parameter eng mit den fetalen Verhaltensstadien verknüpft sind.

	passiv		aktiv		
≤32.SSW	Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	Gesamt
Kontroll	13	14	35	33	95
	13,68%	14,74%	36,84%	34,74%	100%
	<b>28,42%</b>		<b>71,58%</b>		100%
Kontroll MWDH	11	12	28	26	77
	14,29%	15,58%	36,36%	33,77%	100%
	29,87%		70,13%		100%
IUGR	4	4	1	1	10
	40,00%	40,00%	10,00%	10,00%	100%
	<b>80,00%</b>		<b>20,00%</b>		100%
IUGR MWDH	4	4	1	1	10
	40,00%	40,00%	10,00%	10,00%	100%
	80,00%		20,00%		100%
SGA	3	7	11	7	28
	10,71%	25,00%	39,29%	25,00%	100%
	<b>35,71%</b>		<b>64,29%</b>		100%
SGA MWDH	3	4	4	3	14
	21,43%	28,57%	28,57%	21,43%	100%
	50,00%		50,00%		100%

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Stadien in der Kontroll-, IUGR- und SGA-Gruppe in frühen SSWs jeweils in der Gesamtgruppe und nochmals ohne Messwiederholung (=MWDH)

	1F		2F		3F		4F		
≥33.SSW	Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	Gesamt
Kontroll	18	21	45	43	2	1	4	4	118
	15,25%	17,80%	38,14%	36,44%	1,69%	0,85%	3,39%	3,39%	100%
	33,05%		74,58%		2,54%		6,78%		100%
Kontroll MWDH	8	9	19	18	1	0	0	1	56
	14,29%	16,07%	33,93%	32,14%	1,79%	0%	0%	1,79%	100%
	30,36%		66,07%		1,79%		1,79%		100%
IUGR	4	2	4	6	0	1	1	0	18
	22,22%	11,11%	22,22%	33,33%	0%	11,11%	11,11%	0%	100%
	33,33%		55,55%		11,11%		11,11%		100%
IUGR MWDH	3	1	3	5	0	1	1	0	14
	21,43%	7,14%	21,43%	35,71%	0%	7,14%	7,14%	0%	100%
	28,57%		57,14%		7,14%		7,14%		100%
SGA	5	3	25	24	0	3	3	3	66
	7,58%	4,55%	37,88%	36,36%	0%	4,55%	4,55%	4,55%	100%
	12,13%		74,24%		4,55%		9,1%		100%
SGA MWDH	1	2	10	9	0	1	3	2	28
	3,57%	7,14%	35,71%	32,14%	0%	3,57%	10,71%	7,14%	100%
	10,71%		67,85%		3,57%		8,93%		100%

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Stadien in der Kontroll-, IUGR- und SGA-Gruppe in späten SSWs jeweils in der Gesamtgruppe und nochmals ohne Messwiederholungen (=MWDH)

## 2.4 Klassifizierung der Feten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Die Lage des Fetus im Mutterleib, die Position des Kindskopfes, sowie die jeweiligen Abstände zwischen mütterlicher Bauchwand und fetalem Auge, Ohr und Herzen wurde bei einer Ultraschalluntersuchung vorab und nach der Messung ermittelt und dokumentiert (s. Anhang: Studienprotokoll). Dabei wurde vor der Messung außerdem eine aktuelle Fetometrie erhoben, bei der der biparietale (BPD) und frontookzipitale Kopfdurchmesser (FOD), sowie der Kopfkreisumfang (KU) und Abdomenumfang (AU) und die Femurlänge (FL) vermessen wurden. Falls innerhalb der letzten zehn Tage eine Fetometrie in der Pränataldiagnostik

der Frauenklinik durchgeführt worden war, wurden die dabei ermittelten Werte übernommen. Eine initiale Einteilung der Feten in die Kontroll-, IUGR-, oder SGA-Gruppe erfolgte daraufhin entsprechend der Perzentilenkurve nach Hadlock (Wilson et al., 2009, Hadlock et al., 1983). Anhand der dopplersonographischen Untersuchung der Arteria umbilicalis und des darin gemessenen Widerstandes war eine Unterscheidung zwischen IUGR- und SGA-Feten möglich. Für beide Gruppen ist ein Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile erforderlich. Aber nur Feten mit Umbilikalarterienwiderständen oberhalb der 90. Perzentile wurden der IUGR-Gruppe zugewiesen. Konnte keine derart pathologische Plazentaperfusion bei Feten mit einem Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile nachgewiesen werden, erfolgt eine Zuteilung in die SGA-Gruppe. Tabelle 8 fasst die Kriterien zur Klassifizierung der Studiengruppen nochmals zusammen.

	<b>Schätzwicht</b> [Perzentile]	<b>Geburtsgewicht</b> [Perzentile]	<b>Umbilikalarterien- widerstand</b> [Perzentile]
<b>IUGR</b>	<10.	<10.	>90.
<b>SGA</b>	<10.	<10.	<90.
<b>Kontrollen</b>	>10. bis <90.	>10. bis <90.	<90.

Tabelle 8: Kriterien zur Klassifizierung der Feten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

## 2.5 Messablauf

Termine für fMEG-Messungen konnten nach Rekrutierung der Probandinnen ab der 28. Schwangerschaftswoche vereinbart werden. Probandinnen, die zu diesem Zeitpunkt stationär in der Frauenklinik Tübingen aufgenommen waren, wurden vom klinikinternen Transport zum fMEG-Zentrum gebracht. Andernfalls erschienen die Probandinnen selbstständig und konnten bei Bedarf die vor dem Institut befindlichen Parkplätze nutzen. Zunächst führte die Studienhebamme eine ausführliche Anamnese durch. Mithilfe eines Fragebogens wurden Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Ausschlusskriterien sowie die Schwangerschaftsanamnese erfasst. Zudem wurden die Probandinnen über die Ziele der Studie, die nach heutiger wissenschaftlicher Einschätzung absolute Ungefährlichkeit der Messung für Mutter und ungeborenes Kind, sowie die

Pseudonymisierung der persönlichen Daten und schließlich über den Messablauf aufgeklärt (s. Anhang: Einwilligungserklärung). Anschließend wurde der oben erwähnte Ultraschall durchgeführt und eine 30-minütige CTG-Messung geschrieben, um fetales Wohlbefinden vor der Messung sicherzustellen (siehe 2.4 und Anhang: Studienprotokoll; Messabschnitte mit Stimulation wurden in dieser Studie nicht untersucht). Direkt vor der eigentlichen fMEG-Messung bestimmte die Studienhebamme außerdem Blutdruck, Puls und periphere Sauerstoffsättigung der Studienteilnehmerinnen, um das mütterliche Wohlbefinden vor der Messung sicherzustellen. Um in die Messkammer eintreten zu können, mussten alle metallischen Gegenstände wie Schmuck, Brille oder BH abgelegt werden und bei Bedarf bereitgestellte, bequeme und metallfreie Kleidung angezogen werden. So optimal auf die Messung vorbereitet, wurde die Probandin von der Studienhebamme und der Doktorandin in die Messkammer begleitet. Die Probandin nahm rittlings auf dem Sitz des fMEG-Geräts Platz, dessen Sitzhöhe dann an die Größe der Probandin angepasst werden konnte. Dann lehnte sie sich entspannt nach vorne, mit dem Bauch in die konkav geformte Sensorenschale, und konnte Arme und Kopf bequem auf den bereitgelegten Kissen ablegen. Vor Messbeginn wurde der Head Coil über der Position des kindlichen Kopfes angebracht, der maternale Sensorengurt zur dreidimensionalen Darstellung der SQUID-Sensoren um den mütterlichen Rumpf fixiert, sowie der Stützgurt und das Rückenpolster zur Stabilisierung der Probandin angebracht (s. Abbildung 13). Die Probandin wurde dann gefragt, ob sie die Positionierung als bequem empfand, nochmals über das richtige Verhalten während der Messung aufgeklärt, und über die Möglichkeit des Musikhörens währenddessen in Kenntnis gesetzt. Außerdem wurde sie darüber informiert, dass sie in der Messkammer ständig bild- und tonüberwacht ist und so auch Kontakt zum betreuenden Messteam aufnehmen kann. Nach Abfragen des Wohlbefindens der Probandin verließen die Studienhebamme und die Doktorandin die Messkammer, welche dann verschlossen wurde. Vor dem Start der Messung wurde die Aktivität der Magnetsensoren dargestellt, um mögliche Artefakte zu erkennen und gegebenenfalls zu eliminieren. Dann erfolgte die Lokalisation des kindlichen Kopfes und die Notierung der Werte auf dem

Dokumentationsbogen (s. Anhang). Nun wurde die Probandin ein weiteres Mal über die Gegensprechanlage nach ihrem Wohlbefinden gefragt und bei positiver Antwort wurde die zehnmünütige Messung der Spontanaktivität gestartet. Während der Messung wurde die maternale Herzfrequenz ständig überprüft und auch eventuelle Körperbewegungen oder Sprechen der Probandin dokumentiert. Nach abgeschlossener Messung erfolgte eine automatische Lokalisation des kindlichen Kopfes und eine Differenzmessung zu den Ausgangswerten, was auf dem Dokumentationsbogen festgehalten wurde. Dann wurde die Probandin aus der Messkammer heraus begleitet und eine weitere Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Lage des Kindes durchgeführt. Die Studienhebamme gab den Probandinnen einen Evaluationsbogen zur Messsituation (s. Anhang) und fragte sie, ob sie zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft an einer freiwilligen Folgemessung teilnehmen wollen.



Abbildung 13: Positionierung und Fixierung der Probandin mittels Kissen und Gurten während der fMEG-Messung (Quelle: fMEG-Zentrum der Universität Tübingen, Deutschland)

## 2.6 Datenauswertung

Das fMEG-Gerät zeichnet neben der fetalen Herz- und Hirnaktivität auch das mütterliche Herzsignal (mMKG) als stärkstes Magnetfeld auf, welches im ersten Schritt der Auswertung aus den Rohdatensätzen entfernt werden musste. Dazu wurde zunächst das Programm „DataEditor“ (CTF DataEditor, VSM Med Tech, Port Coquitlam, Canada) verwendet. Um im Rohdatensatz zusätzlich

vorhandene und bei der Auswertung störende biomagnetische Signale zu minimieren, die beispielsweise durch mütterliche Muskelkontraktionen oder Atembewegungen hervorgerufen werden, wurden folgende Einstellungen im Programm „Data Editor“ angewandt:

- Choice of Noise Reduction: 3rd Gradient
- Offset and Trend Removal: Remove DC Offset, based on whole trial
- High Pass Filter: 0,5 Hz

Mithilfe dieser Grundeinstellungen wurde Rauschen minimiert. Die Bearbeitung der Datensätze war bei einer magnetischen Flussdichte von 2 bis 5 pT (picoTesla) in der Amplitudeneinstellung am besten durchzuführen. Zur Extrahierung des mütterlichen Herzsignals musste ein maternaler QRS-Komplex im Rohdatensatz markiert werden, der nach der an der *University of Arkansas*, Little Rock, USA entwickelten Methode der Signalvektorbestimmung als Korrelationsvorlage diente, um möglichst alle weiteren mütterlichen Herzsignale im Datensatz zu detektieren (Korrelationskoeffizient  $r \geq 0,95$ ) und mithilfe der Orthogonalprojektion zu entfernen (Lowery et al., 2003, Vrba et al., 2012). Dadurch wurde ein neuer Datensatz erstellt, der nur noch die fetalen Herz- und Hirnsignale enthielt und mit der Endung „-mMCG“ abgespeichert wurde. Die Abbildung 14 zeigt einen Rohdatensatz mit maternalen Herzsignalen und die daraus nach mütterlicher Herzextraktion entwickelte „-mMCG-Datei“, die nur noch die fetale Herz- und Hirnaktivität enthält.

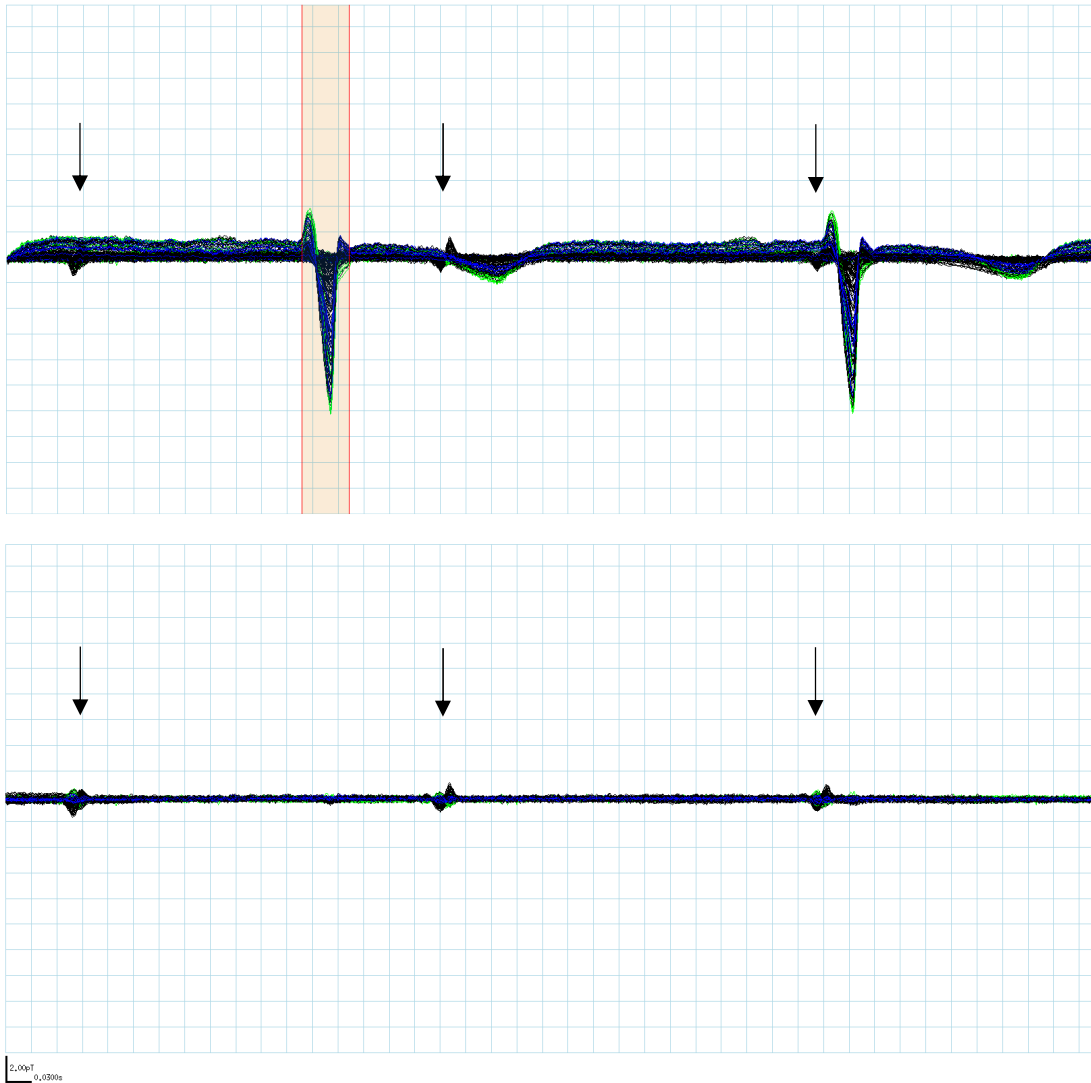


Abbildung 14:  
 Oberes Bild: Markierung eines maternalen Herzkomplexes (rot) im DataEditor. Die fetalen Herzkomplexe sind mit Pfeilen (schwarz) markiert.  
 Unteres Bild: -mMCG-Datei enthält nur noch die fetale Herz- und Hirnaktivität. Ein Kästchen entspricht 0,03 sec in horizontaler und 2,00 pT in vertikaler Achse.

Im nächsten Bearbeitungsschritt wurden die fetalen Herzsignale analog zu denen der Mutter markiert, detektiert (Korrelationskoeffizient  $r \geq 0,85$ ) und entfernt, sodass eine Datei mit der Endung „-mMCG-fMCG“ abgespeichert wurde, die nur noch die fetale Hirnaktivität enthielt. Für die eigentliche Auswertung der HRV-Parameter und der fetalen Verhaltensstadien sind die bei diesem Auswertungsschritt erstellten Marker der fetalen R-Zacken erforderlich.

Da bei der manuellen Markierung eines QRS-Komplexes im Programm „DataEditor“ und der sich anschließenden Extraktion ähnlicher Signale durch unregelmäßige Morphologien des maternalen und fetalen Herzsignals vereinzelt

oder sogar phasenweise undetektierte Herzsignale möglich sind, wurden alle Rohdatensätze ebenfalls mit dem Programm „MathWorks MATLAB“ (The MathWorks, Inc. Version 8.6. R2015b) bearbeitet. Mithilfe dieses Programms ist unter Verwendung des Befehls „RemoveBothMCGs“ eine automatische sogenannte Hilbert-Transformation der Rohdatensätze in „-mMCG- und -mMCG-fMCG-Dateien“ möglich (Wilson et al., 2008). Im Arbeitsfenster erschien dann ein Vergleich der Anzahl an gefundenden mMCG- und fMCG-Matches, die von den Programmen „DataEditor“ und „MathWorks MATLAB“ detektiert worden waren. Anschließend wurden im Programm „DataEditor“ die Datensätze aufgerufen, und die von den beiden unterschiedlichen Programmen erstellten Marker für die „mMCG- und fMCG-Signale“ verglichen. Für die weitere Analyse der HRV-Parameter und der fetalen Verhaltensstadien wurden jeweils die Dateien desjenigen Programmes verwendet, dessen Marker in der visuellen Überprüfung die besseren Ergebnisse lieferten. Rohdatensätze, die viel Rauschen oder andere Artefakte beinhalteten, sodass eine vollständige maternale Herzentfernung mit dem Programm „DataEditor“ nicht möglich gewesen war, konnten durch die spätere Bearbeitung mit „MathWorks MATLAB“ teilweise doch noch in die weitere Analyse aufgenommen werden. Wenn beide Programme exakt dieselbe Anzahl Matches für die maternalen und fetalen Herzsignale im zehnminütigen Datensatz detektieren konnten, wurden für die weiteren Bearbeitungsschritte die „Data-Editor-Dateien“ verwendet.

### **2.6.1 Herzratenvariabilitätsparameter**

Die Analyse der Herzratenvariabilitätsparameter erfolgte mit dem Programm MathWorks MATLAB“ (The MathWorks, Inc. Version 8.6. R2015b). Zunächst wurden für die zuvor bearbeitete „fMCG-Datei“ die Peak-zu-Peak-Intervalle zwischen den fetalen Herzsignalen berechnet. Die Datenqualität wurde basierend auf der mittleren fetalen Herzfrequenz und der Standardabweichung, sowie einem RR-Histogramm (siehe Abbildung 15) mit Gauß-Verteilungskurve zur visuellen Beurteilung der korrekt markierten fMCG-Signale eingeschätzt



(Richtwert zur Qualität der Datensätze Standardabweichung von <12,0% für die RR-Intervalle der fetalen Herzsignale).

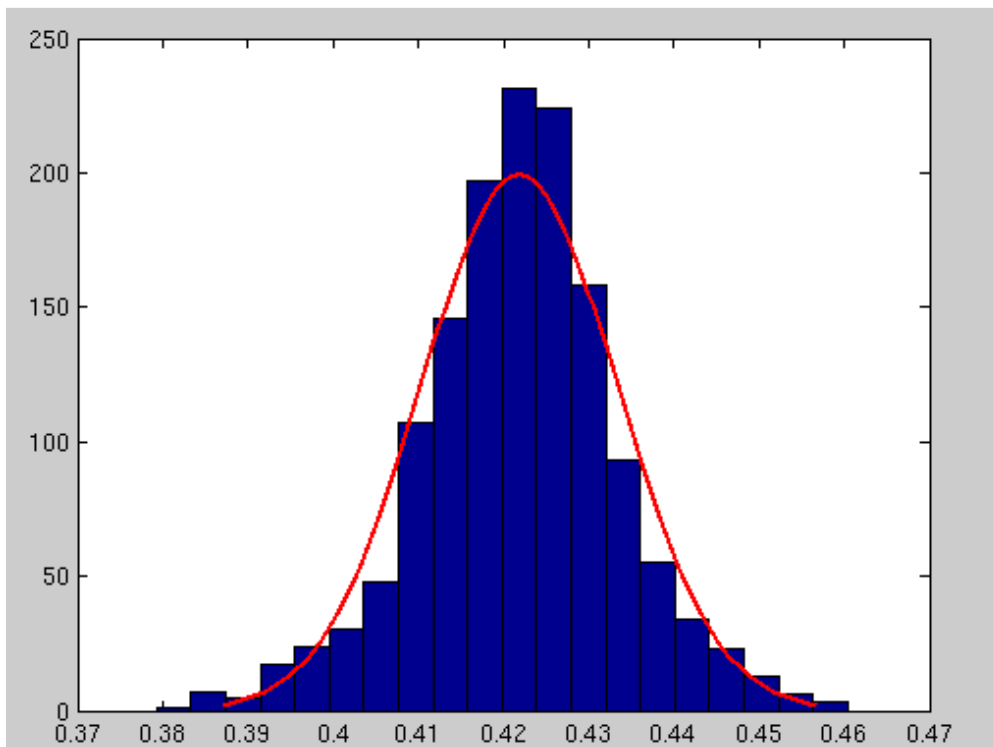


Abbildung 15: Histogramm zur Verteilung der fetalen RR-Intervalle. Auf der X-Achse sind die RR-Abstände in Sekunden, auf der Y-Achse die Häufigkeiten dargestellt.

Zusätzlich wurden die gesetzten fMCG-Marker im Datensatz („DataEditor“) visuelle beurteilt, und in Einzelfällen auch bei höheren Werten der Standardabweichung der RR-Intervalle mit in die weitere Auswertung einbezogen. Die RR Signale wurden optimiert (Trendbereinigung sowie Entfernung ektopischer Herzschläge mit einer adaptiven Filtermethode basierend auf (Wessel et al., 2000) und die Kurzzeit-HRV nach Standardprozedere (Malik, 1996) in Zeit- und Frequenzdomäne analysiert. Für Details zur Methode siehe Mat Husin et al. (2018).

Die berechneten HRV-Parameter und die Qualitätsmerkmale Relative Standardabweichung und Kurtosis wurden tabellarisch aufgeführt. RR-Histogramme, der ursprünglichen und optimierten RR-Intervalle wurden zur erneuten Qualitätskontrolle geprüft (Abbildung 16).

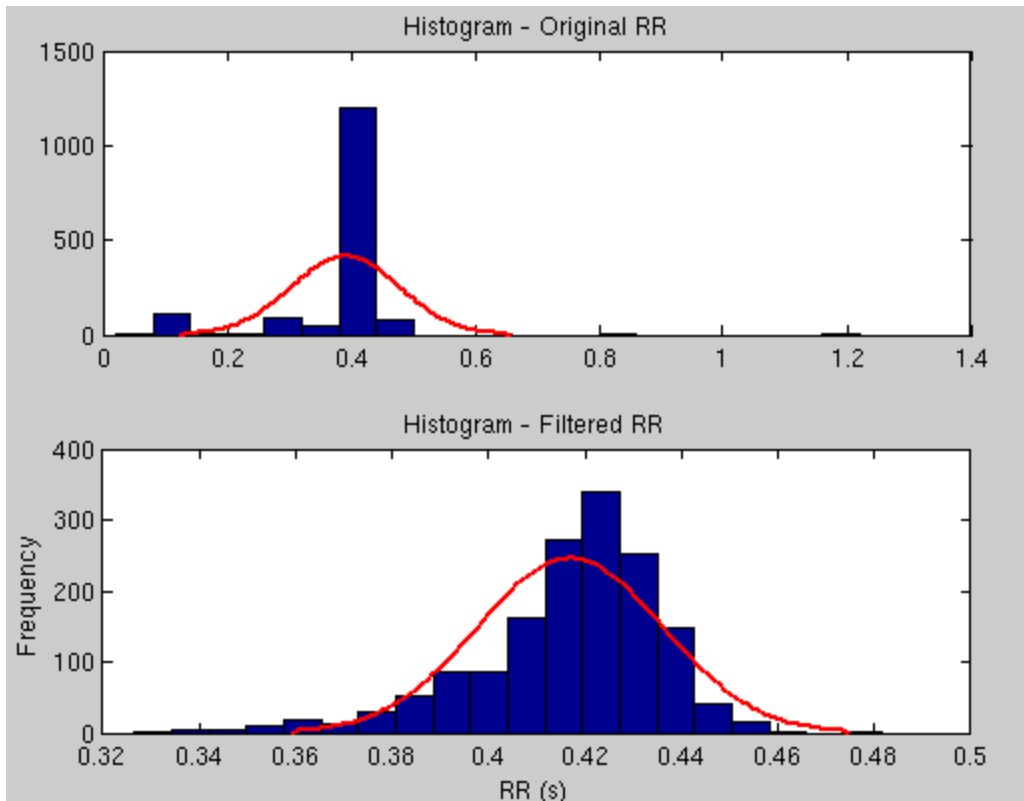


Abbildung 16: Ursprüngliches (oben im Bild) und korrigiertes (unten im Bild) RR-Histogramm. Auf der X-Achse sind die RR-Abstände in Sekunden, auf der Y-Achse die Häufigkeiten dargestellt.

## 2.6.2 Fetale Verhaltensstadien

Zur Analyse der fetalen Verhaltensstadien wurden unter Verwendung des Programms „MathWorks MATLAB“ Aktokardiogramme der Feten für je zwei fünfminütige Abschnitte erstellt. In einem solchen Aktokardiogramm sind die fetale Herzrate und die Bewegungen des Fetus über die Zeit dargestellt (Govindan et al., 2011). Die Herzfrequenz wird dabei im Kardiogramm in Schlägen pro Minute angegeben. Zur Detektion fetaler Bewegung wird die Veränderung des Herzvektors im Verhältnis zu den Sensoren im Aktogramm betrachtet. Da aber nur eine Änderung des Herzvektors als Bewegung registriert werden kann, können nur Drehungen des Fetus um seine Rumpfachse als Bewegungen im Aktogramm dargestellt werden. Kleinere Bewegungen werden nicht aufgezeichnet. Anhand der ausgegebenen Aktokardiogramme wurden je zwei Verhaltensstadien des Fetus für die zehnminütige Messung visuell bestimmt (siehe Abschnitt 1.6). Bis zur einschließlich 32. Schwangerschaftswoche erfolgt

dabei nur eine Unterteilung in ein aktives und ein passives Stadium, während in späteren Schwangerschaftswochen die Stadien passiv schlafend (1F), aktiv schlafend (2F), passiv wach (3F) und aktiv wach (4F) unterschieden werden können (Pillai and James, 1990). In Tabelle 3 (siehe Seite 28) sind die Kriterien zur Klassifikation der fetalen Verhaltensstadien aufgeführt.

Im Folgenden sind beispielhafte Aktokardiogramme abgebildet, die die Kriterien der Herzfrequenz und des Bewegungsmusters für die verschiedenen fetalen Verhaltensstadien erfüllen (Abbildungen 17-19).

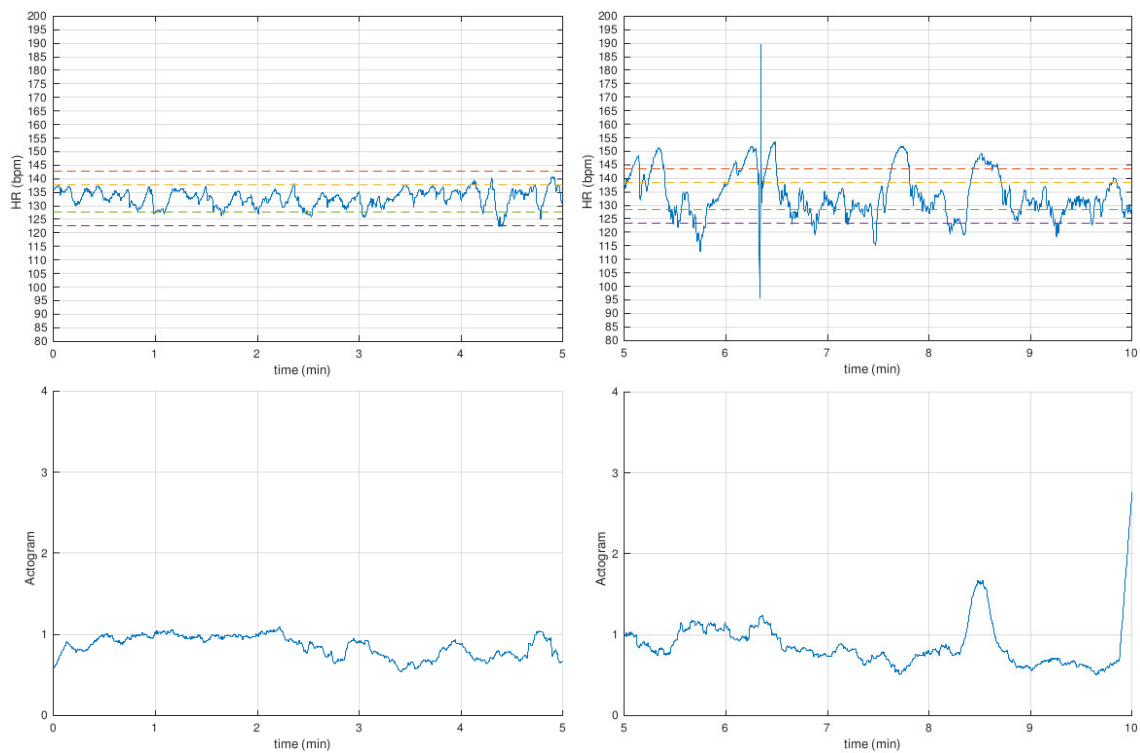


Abbildung 17: Beispielhafte Aktokardiogramme in frühen Schwangerschaftswochen. Links ist die fetale Herz- und Bewegungsaktivität im passiven, und rechts im aktiven Stadium dargestellt. Oben ist die fetale Herzrate in beats-per-minute über den Zeitverlauf in Minuten dargestellt. Unten ist die fetale Bewegung (Y-Achse arbitrary unit) im Zeitverlauf (X-Achse in Minuten) angezeigt – ein Ausschlag der Linie nach oben gibt eine Veränderung des fetalen Herzvektors und somit fetale Bewegung an.

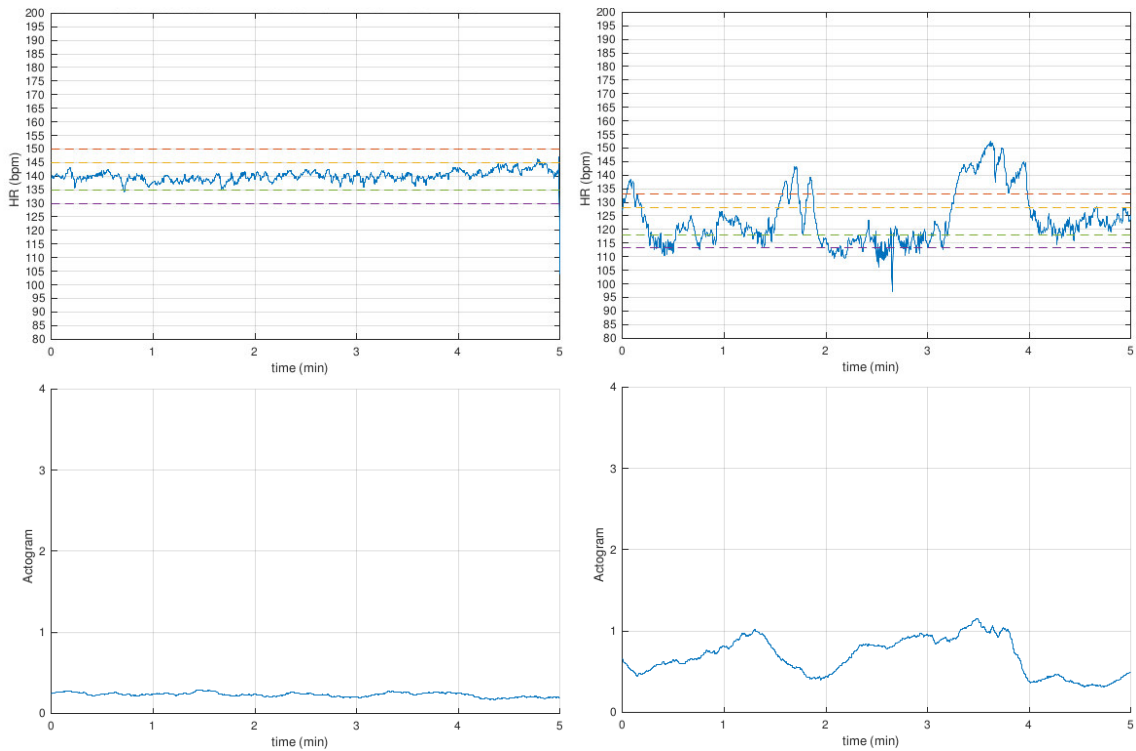


Abbildung 18: Beispielhafte Aktokardiogramme in späten Schwangerschaftswochen. Links ist die fetale Herz- und Bewegungsaktivität im Stadium 1F, und rechts im Stadium 2F dargestellt.

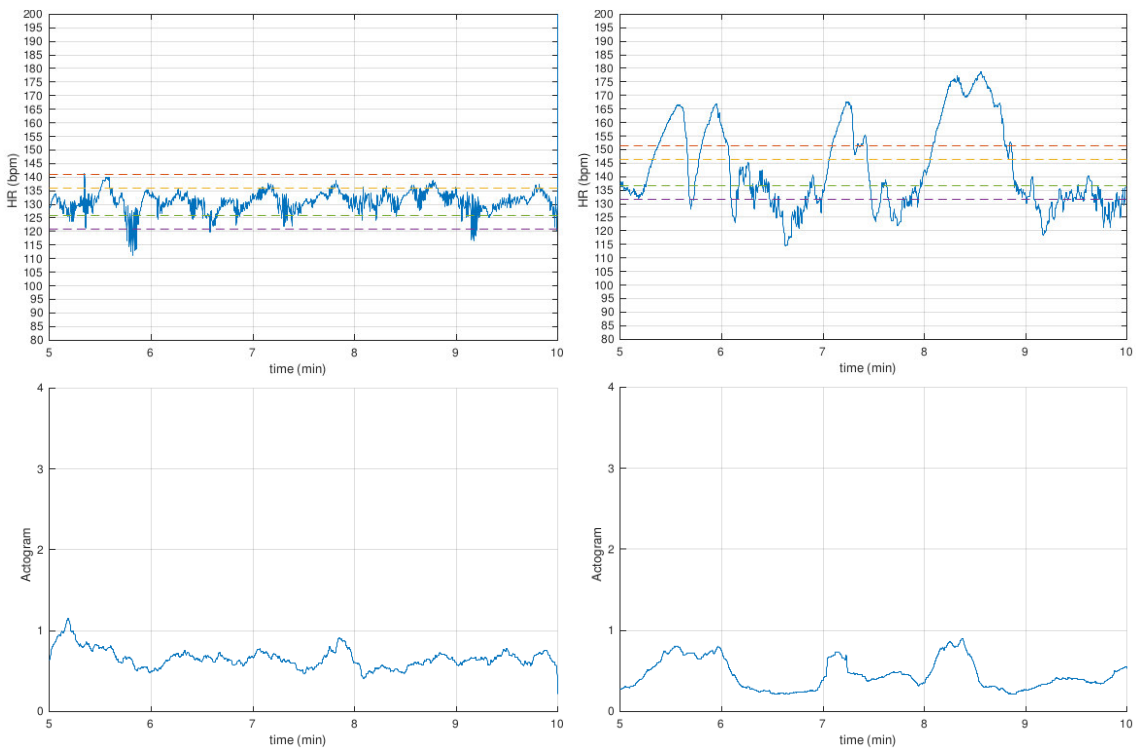


Abbildung 19: Beispielhafte Aktokardiogramme in späten Schwangerschaftswochen. Links ist die fetale Herz- und Bewegungsaktivität im Stadium 3F, und rechts im Stadium 4F dargestellt.

## 2.7 Matchen

Nachdem alle Datensätze bezüglich der HRV-Parameter und der fetalen Verhaltensstadien ausgewertet worden waren, erfolgte ein Matching, jeweils von IUGR-zu Kontroll-Datensätzen und von SGA- zu Kontroll-Datensätzen, für einen späteren Teil der statistischen Auswertung der HRV-Parameter. Ziel des Matchings war es, jedem IUGR- und jedem SGA-Datensatz einen in Bezug auf Gestationsalter und fetales Verhaltensstadium möglichst ähnlichen Kontrolldatensatz zuzuweisen. Die Kontrollmessungen, die mit IUGR-Messungen verglichen werden sollten, werden im Folgenden als IUGR-C bezeichnet, diejenigen, die mit SGA-Messungen verglichen werden sollten, als SGA-C. Pro Datensatz wurden je zwei fünfminütige Aktokardiogramme zur Auswertung des fetalen Verhaltensstadiums erstellt. Dabei gab es oft Wechsel zwischen den Stadien, was das Matching erschwerte. Da die HRV-Parameter nur einmalig für den 10-minütigen Datensatz bestimmt werden, war es für das Matching nebensächlich, ob die beiden zu vergleichenden Feten, die Verhaltensstadien in derselben Reihenfolge durchliefen, sondern dass sie sich insgesamt über die zehn Minuten Messdauer in den selben Stadien befanden. Zunächst wurden alle Kontrollen tabellarisch nach Gestationsalter und den beiden während der Messung nachgewiesenen fetalen Verhaltensstadien sortiert. Aus diesem Pool wurden Matches für die IUGR- und SGA-Datensätze ausgewählt, von jeder Probandin wurde nur einen Datensatz mit in den Matching-Prozess einbezogen. Eine Kontrollmessung, die bereits einem IUGR-Datensatz zugeordnet worden war, konnte folglich nicht mehr als Match für einen SGA-Datensatz dienen. Wenn möglich wurde das Gestationsalter auf den Tag genau gematcht, ansonsten wurden zugunsten desselben fetalen Verhaltensstadiums Altersunterschiede von bis zu elf Tagen toleriert. Außerdem wurde in späten Schwangerschaftswochen, falls kein exaktes Matching nach Stadien möglich war, nach aktiven/passiven Stadien gematcht (z.B. Stadium 2F statt Stadium 4F). Zur Demonstration der Qualität des Matching-Prozesses sind im Absatz 3.2.1.1 Tabellen zum Vergleich des Gestationsalters und des Stadiums, sowie Kreisdiagramme zum nochmaligen Vergleich der Verhaltensstadien zwischen den Gruppen IUGR und IUGR-C, sowie SGA und SGA-C aufgeführt.

## 2.8 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics 24“ verwendet. Die vier Hypothesen (siehe 1.8 Ziel der Arbeit) wurden dabei separat und unter Anwendung unterschiedlicher Methoden statistisch geprüft.

Um zu klären, ob sich IUGR-Feten signifikant häufiger in passiven Verhaltensstadien aufhalten als gesunde Kontrollen, und ob dies auch für SGA-Feten zutrifft, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für diesen Test sind Messwiederholungen, sowohl im Sinne von Mehrfachmessungen einer Probandin, als auch bezüglich der Einbeziehung beider für den zehnminütigen Zeitraum bestimmten Verhaltensstadien unzulässig. Um dennoch einen Eindruck vom Gesamtkollektiv zu bekommen, wird vor jedem Chi-Quadrat-Test im Abschnitt 3.1 zunächst deskriptiv beschrieben, wie häufig die verschiedenen fetalen Verhaltensstadien im Gesamtkollektiv nachgewiesen werden konnten (inklusive Mehrfachmessungen einer Probandin und unter Einbeziehung beider für die zehnminütige Messung bestimmten Verhaltensstadien). Der Chi-Quadrat-Test wurde dann aber korrekterweise unter Anwendung der Messwiederholungsvariable (siehe 2.3 Studienkollektiv), die nur die jeweils erste Messung einer Probandin mit in die Auswertung einbezieht, und getrennt für beide Trials durchgeführt.

Der Vergleich der HRV-Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen findet sich im Abschnitt 3.2 des Ergebnisteils. Dabei gilt es zunächst zu beachten, dass die Durchschnitts-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung für alle HRV-Parameter der einzelnen Gruppen bestimmt wurden, und im Tabellenanhang zu finden sind. Aus Gründen der Übersicht sind im Fließtext des Ergebnisteils aber nur jene HRV-Parameter nochmals mit Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt, bei denen im jeweiligen Abschnitt signifikante Unterschiede statistisch nachweisbar waren.

Um die HRV-Parameter zwischen den nach Gestationsalter und Verhaltensstadium gematchten Gruppen IUGR und IUGR-C, sowie SGA und SGA-C zu vergleichen, wurde aufgrund des Matchings ein Test für verbundene Stichproben gewählt (3.2.1). Dazu wurde zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-

Anpassungstest, ob die HRV-Parameter normalverteilt sind. Für die normalverteilten HRV-Parameter erfolgte dann der Vergleich zwischen den gematchten Gruppen mittels t-Test für verbundene Stichproben, für die nicht-normalverteilten HRV-Parameter wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

Der HRV-Vergleich zwischen den drei Gesamtgruppen (3.2.2) erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Hierbei wurde erneut die Messwiederholungsvariable angewandt, sodass nur die jeweils erste Messung einer Probandin mit in die Auswertung einfluss.

Für den Vergleich der HRV-Parameter zwischen den verschiedenen Stadien innerhalb einer Gruppe wurden sowohl Messwiederholungen, als auch Datensätze mit Stadienwechseln ausgeschlossen. Grund für Letzteres war, dass die HRV-Parameter nur einmal für die zehnminütige Messdauer bestimmt werden konnten und somit zur optimalen Vergleichbarkeit der HRV-Parameter zwischen den jeweiligen Stadien ein konstantes Verhaltensstadium über die gesamte Messdauer erforderlich war. Zunächst wurde erneut mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest geprüft, ob die HRV-Parameter normalverteilt sind. Für die normalverteilten HRV-Parameter erfolgte dann der Vergleich zwischen den Stadien innerhalb einer Gruppe mittels t-Test für unabhängige Stichproben, für die nicht-normalverteilten HRV-Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Fetale Verhaltensstadien

In der Schwangerschaft können abhängig vom Gestationsalter nach den Kriterien von Nijhuis verschiedene Verhaltensstadien des Fetus unterschieden werden. Bis zur einschließlich 32. Schwangerschaftswoche differenziert man zwischen zwei Stadien, einem aktiven und einem passiven Verhaltensstadium. Ab der 33. Schwangerschaftswoche ist eine Unterteilung in vier Stadien möglich. Es erfolgt dann eine Differenzierung zwischen passiv schlafenden (1F), aktiv schlafenden (2F), passiv wachen (3F) und aktiv wachen (4F) Feten.

Während einer Messdauer von zehn Minuten wird jeweils für einen Zeitraum von fünf Minuten (Trial) ein Verhaltensstadium bestimmt, so dass pro Messung zwei Verhaltensstadien vorliegen, eines für Trial 1 und eines für Trial 2.

##### 3.1.1 Aktiv/Passiv-Vergleich über alle Gestationsalter

Zunächst soll ein Gesamtüberblick über die Verhaltensstadien zu allen Zeitpunkten in der Schwangerschaft erfolgen. Dazu werden die vier Stadien, die in späten Schwangerschaftswochen unterschieden werden können, nur noch in aktiv und passiv unterteilt. Dadurch können sie mit den beiden unterschiedenen fetalen Verhaltensstadien in frühen Schwangerschaftswochen gemeinsam betrachtet werden (Tabelle 9).

	<b>Aktive Stadien</b>	<b>Passive Stadien</b>
<b>Frühe SSW</b>	aktiv	passiv
<b>Späte SSW</b>	2F und 4F	1F und 3F

Tabelle 9: Einteilung der Feten nach Verhaltensstadium zum Aktiv/Passiv-Vergleich

##### 3.1.1.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe

Im ersten Schritt werden alle Messungen der IUGR- und Kontroll-Gruppe nach aktiven und passiven Stadien unterschieden und verglichen. Es fließen Mehrfachmessungen von Probandinnen mit ein, und es werden beide über die



zehn Minuten bestimmten Verhaltensstadien verwendet. Aus der Kontrollgruppe sind hierfür 233 Stadien aus 117 Messungen miteingeflossen, da für ein Trial keine Stadienanalyse möglich war, und aus der IUGR-Gruppe 28 Stadien aus 14 Messungen (Tabelle 10; Abbildung 20).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	69	164	233
Prozent	29,6	70,4	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	15	13	28
Prozent	53,6	46,4	100

Tabelle 10: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe

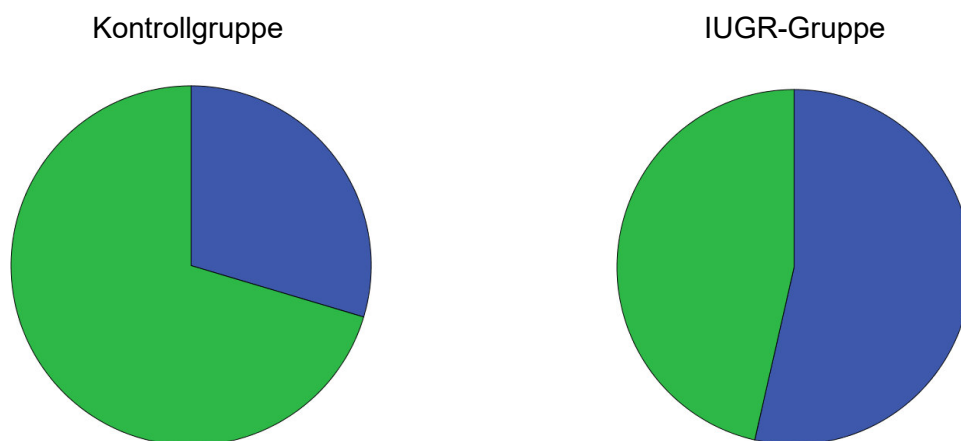


Abbildung 20: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe, jeweils blau für passive und grün für aktive Verhaltensstadien.

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden im nächsten Schritt nur noch die jeweils ersten Messungen der Feten verwendet, sodass Messwiederholungen ausgeschlossen sind. Außerdem werden die beiden Trials getrennt betrachtet.

In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 67 Kontroll- und zwölf IUGR-Feten eingeflossen (Tabelle 11).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	20	47	67
Prozent	29,9	70,1	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	7	5	12
Prozent	58,3	41,7	100

Tabelle 11: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

Die prozentuale Verteilung der Verhaltensstadien innerhalb der Kontroll- und der IUGR-Gruppe unterscheidet sich hierbei nur um wenige Prozente von den Werten aus Tabelle 10, in die sowohl Messwiederholungen als auch die Verhaltensstadien aus beiden Trials einbezogen wurden.

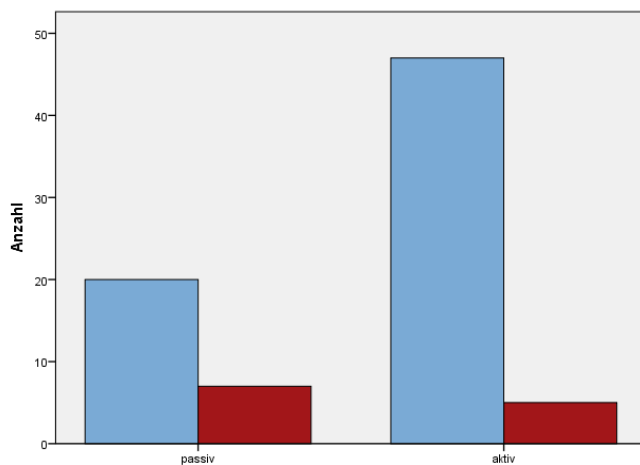


Abbildung 21: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

In der Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe ist in Trial 1 (Abbildung 21) ein Trend zu mehr passiven Stadien in der IUGR-Gruppe zu erkennen ( $\chi^2(1)=3,670$ ;  $p=0,055$ ).

In die Analyse des zweiten Trials sind die Verhaltensstadien von nur 66 Kontroll- und ebenfalls zwölf IUGR-Feten eingeflossen (Tabelle 12). Der Grund für die geringere Anzahl Kontrollmessungen ist, dass bei einer Kontroll-Messung, bei der für Trial 1 eine Stadienbestimmung möglich war, für Trial 2 kein Actocardiogramm zur Stadienanalyse erstellt werden konnte.

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	21	45	66
Prozent	31,8	68,2	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	6	6	12
Prozent	50	50	100

Tabelle 12: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

Die prozentuale Verteilung der Verhaltensstadien innerhalb der IUGR-Gruppe unterscheidet sich hierbei deutlicher von den Werten aus Tabelle 10, in die sowohl Messwiederholungen als auch die Verhaltensstadien aus beiden Trials einbezogen wurden.

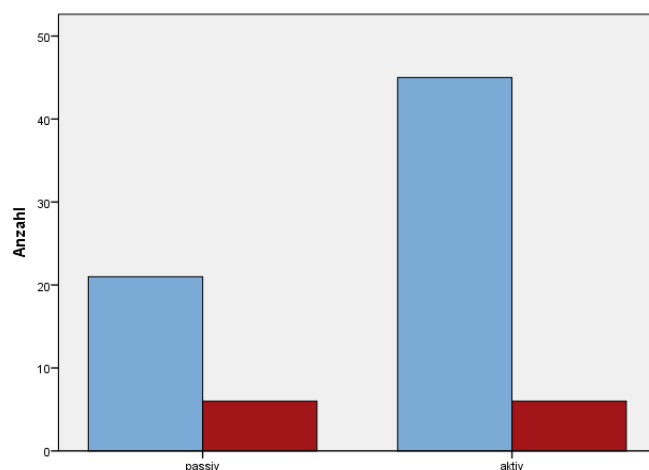


Abbildung 22: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Die Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe unterscheidet sich in Trial 2 (Abbildung 22) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=1,483$ ;  $p=0,223$ ). Der numerische Unterschied der Verteilungen geht jedoch in dieselbe Richtung.

### 3.1.1.2 SGA- und Kontroll-Gruppe

Auch für den Vergleich zwischen SGA- und Kontroll-Gruppe werden zunächst alle Messungen nach aktiven und passiven Stadien unterschieden und verglichen. Hier sind demnach ebenfalls Mehrfachmessungen von Probandinnen miteingeflossen, und auch die für beide Trials bestimmten Verhaltensstadien pro Messung verwendet worden. Aus der Kontrollgruppe wurden hierfür wieder 233 Stadien aus 117 Messungen ausgewertet, aus der SGA-Gruppe 94 Stadien aus 47 Messungen (Tabelle 13; Abbildung 23).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	69	164	233
Prozent	29,6	70,4	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	21	73	94
Prozent	22,3	77,7	100

Tabelle 13: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe

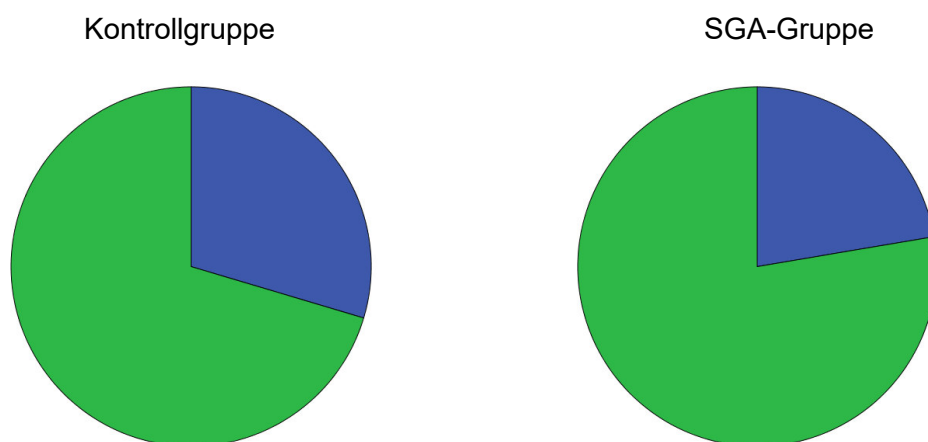


Abbildung 23: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe, jeweils blau für passive und grün für aktive Verhaltensstadien.

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden nun Messwiederholungen ausgeschlossen und die beiden Trials getrennt betrachtet.

In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 67 Kontroll- und 21 SGA-Feten eingeflossen (Tabelle 14).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	20	47	67
Prozent	29,9	70,1	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	4	17	21
Prozent	19,0	81,0	100

Tabelle 14: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

Die prozentuale Verteilung der Verhaltensstadien innerhalb der Kontroll- und der SGA-Gruppe unterscheidet sich hierbei nur um wenige Prozente von den Werten aus Tabelle 13, in die sowohl Messwiederholungen als auch die Verhaltensstadien aus beiden Trials einbezogen wurden.

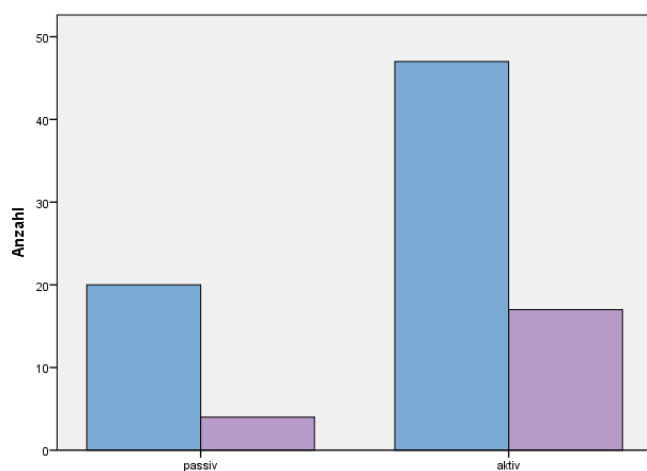


Abbildung 24: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Die Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe unterscheidet sich in Trial 1 (Abbildung 24) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,941$ ;  $p=0,332$ ).

In die Analyse des zweiten Trials sind wieder nur 66 Verhaltensstadien von Kontroll-Feten eingeflossen, da bei einer Messung, bei der für Trial 1 eine Stadienbestimmung möglich war, für Trial 2 kein Actocardiogramm zur Stadienanalyse erstellt werden konnte. Von SGA-Feten wurden wie in Trial 1 21 Verhaltensstadien ausgewertet (Tabelle 15).

	<b>passiv</b>	<b>aktiv</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	21	45	66
Prozent	31,8	68,2	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	7	14	21
Prozent	33,3	66,7	100

Tabelle 15: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

Die prozentuale Verteilung der Verhaltensstadien innerhalb der Kontroll- und der SGA-Gruppe unterscheidet sich zwar leicht von den Werten aus Tabelle 13, in die sowohl Messwiederholungen als auch die Verhaltensstadien aus beiden Trials einbezogen wurden. Die prozentualen Unterschiede zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe in Trial 2 sind aber, wie auch im Gesamtvergleich und in der Analyse des ersten Trials, gering.

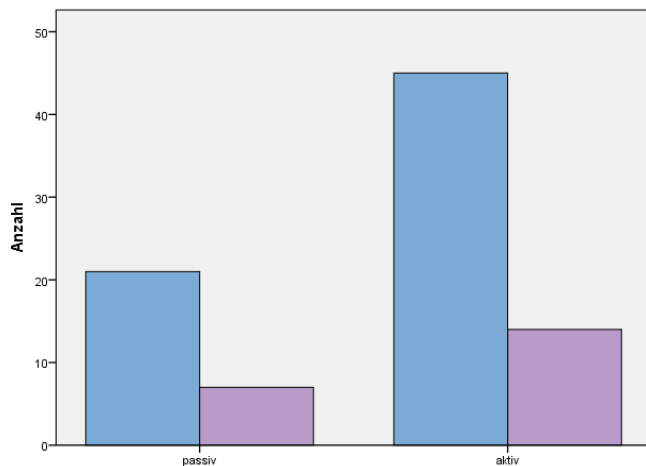


Abbildung 25: Verteilung passiver und aktiver Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Die Verteilung der aktiven und passiven Verhaltensstadien zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe unterscheidet sich in Trial 2 (Abbildung 25) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,017$ ;  $p=0,897$ ).

### 3.1.2 Verhaltensstadien in frühen Schwangerschaftswochen

Bis zur einschließlich 32. Schwangerschaftswoche werden nach Nijhuis et al. (1982) nur zwei fetale Verhaltensstadien unterschieden, das aktive und das passive Stadium.

#### 3.1.2.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe

Im ersten Schritt werden alle Messungen der IUGR- und Kontroll-Gruppe, die in frühen Schwangerschaftswochen erhoben wurden, verglichen. Es fließen Mehrfachmessungen von Probandinnen mit ein, und es werden beide über die zehn Minuten bestimmten Verhaltensstadien verwendet. Aus der Kontrollgruppe sind hierfür 95 Stadien aus 48 Messungen ausgewertet worden, da für ein Trial keine Stadienanalyse möglich war, und aus der IUGR-Gruppe zehn Stadien aus fünf Messungen (Tabelle 16; Abbildung 26).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	27	68	95
Prozent	28,4	71,6	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	8	2	10
Prozent	80,0	20,0	100

Tabelle 16: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe

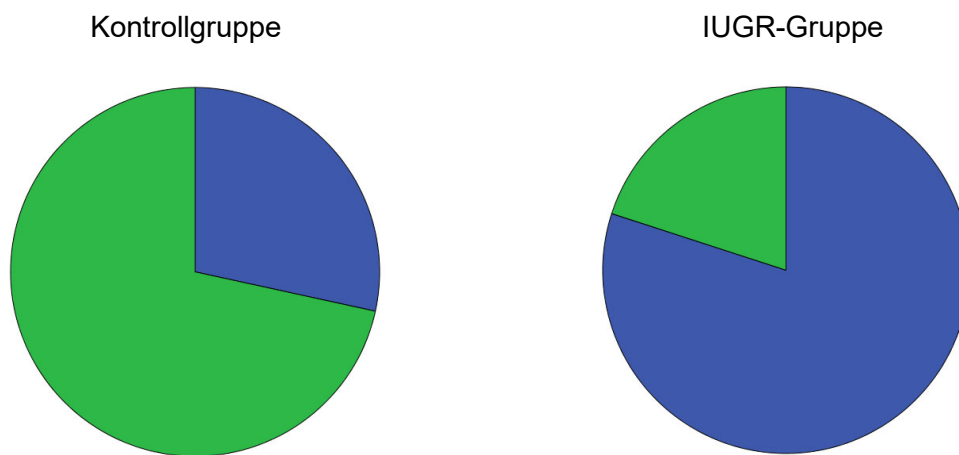


Abbildung 26: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in C- und IUGR-Gruppe, jeweils blau für passive und grün für aktive Verhaltensstadien.

Die Aktiv/Passiv-Ratio liegt, wenn Messwiederholungen und beide Trials mit einbezogen werden, in der Kontrollgruppe bei 2,5, also mehr aktive als passive Trials, und in der IUGR-Gruppe bei 0,25, also mehr passive als aktive Trials (Abbildung 29).

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden nun Messwiederholungen ausgeschlossen und die beiden Trials getrennt betrachtet.



In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 39 Kontroll- und fünf IUGR-Feten eingeflossen (Tabelle 17).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	11	28	39
Prozent	28,2	71,8	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	4	1	5
Prozent	80,0	20,0	100

Tabelle 17: Verteilung des passiven und des aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

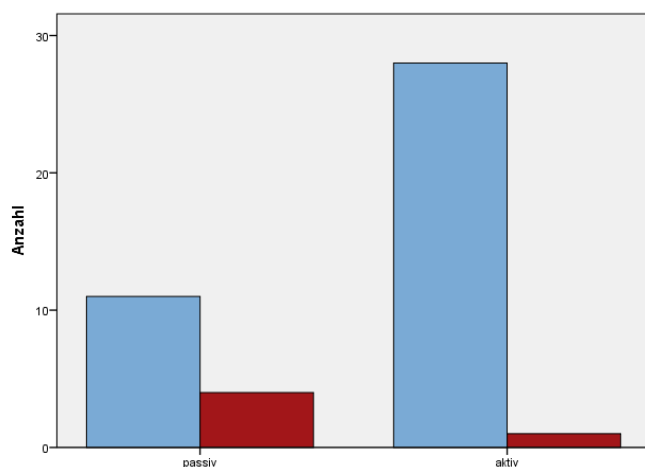


Abbildung 27: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in C- und IUGR-Gruppe in frühen Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Die Verteilung des aktiven und passiven Verhaltensstadiums zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe unterscheidet sich in Trial 1 (Abbildung 27) in frühen Schwangerschaftswochen signifikant ( $\chi^2(1)=5,291$ ;  $p=0,021$ ).

In die Analyse des zweiten Trials sind die Verhaltensstadien von 38 Kontroll- und fünf IUGR-Feten eingeflossen, da bei einer Kontroll-Messung, bei der für Trial 1 eine Stadienbestimmung möglich war, für Trial 2 kein Actocardiogramm zur Stadienanalyse erstellt werden konnte (Tabelle 18).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	12	26	38
Prozent	31,6	68,4	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	4	1	5
Prozent	80,0	20,0	100

Tabelle 18: Verteilung des passiven und des aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

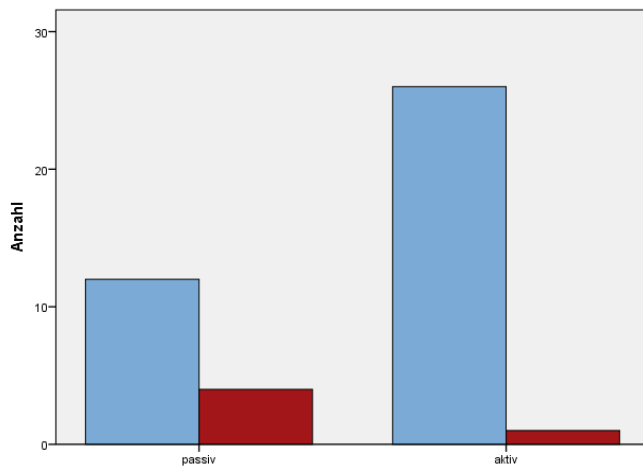


Abbildung 28: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in C- und IUGR-Gruppe in frühen Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Die Verteilung des aktiven und passiven Verhaltensstadiums zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe unterscheidet sich auch in Trial 2 (Abbildung 28) in frühen Schwangerschaftswochen signifikant ( $\chi^2(1)=4,434$ ;  $p=0,035$ ).

### 3.1.2.2 SGA- und Kontroll-Gruppe

Im ersten Schritt werden alle Messungen der SGA- und Kontroll-Gruppe, die in frühen Schwangerschaftswochen erhoben wurden, verglichen. Es fließen Mehrfachmessungen von Probandinnen mit ein, und es werden beide über die zehn Minuten bestimmten Verhaltensstadien verwendet. Aus der Kontrollgruppe sind hierfür 95 Stadien aus 48 Messungen ausgewertet worden, da für ein Trial keine Stadienanalyse möglich war, und aus der SGA-Gruppe 28 Stadien aus 14 Messungen (Tabelle 19; Abbildung 29).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	27	68	95
Prozent	28,4	71,6	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	10	18	28
Prozent	35,7	64,3	100

Tabelle 19: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe

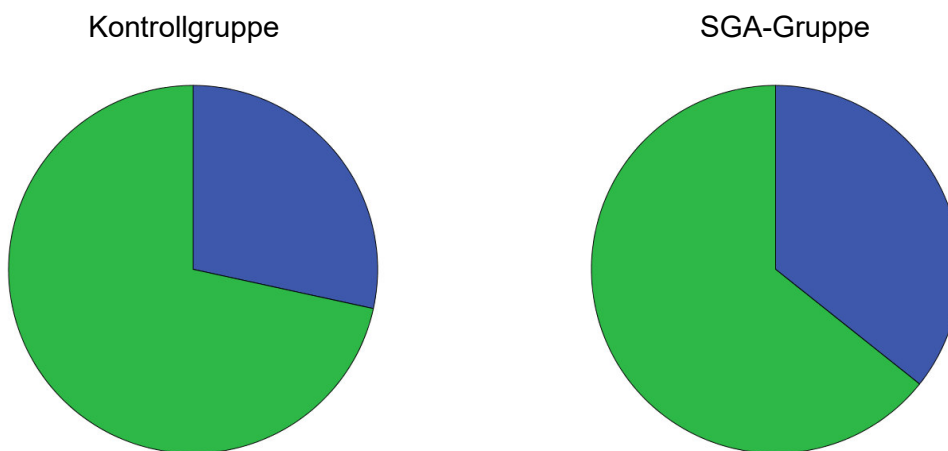


Abbildung 29: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in C- und SGA-Gruppe, jeweils blau für passive und grün für aktive Verhaltensstadien.

Die Aktiv/Passiv-Ratio liegt, wenn Messwiederholungen und beide Trials mit einbezogen werden, in der Kontrollgruppe bei 2,5 und in der SGA-Gruppe bei 1,8, also in beiden Gruppen mehr aktive als passive Trials (Abbildung 29).

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden nun Messwiederholungen ausgeschlossen und die beiden Trials getrennt betrachtet.

In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 39 Kontroll- und sieben SGA-Feten eingeflossen (Tabelle 20).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	11	28	39
Prozent	28,2	71,8	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	3	4	7
Prozent	42,9	57,1	100

Tabelle 20: Verteilung des passiven und des aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

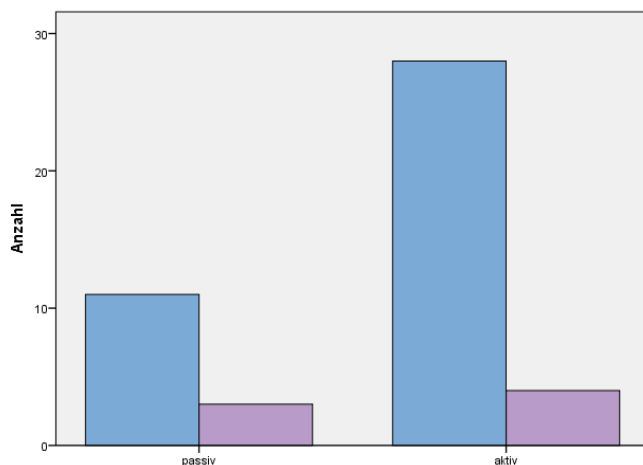


Abbildung 30: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in C- und SGA-Gruppe in frühen Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Die Verteilung des aktiven und passiven Verhaltensstadiums unterscheidet sich zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe in Trial 1 in frühen Schwangerschaftswochen (Abbildung 30) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,602$ ;  $p=0,438$ ).

In die Analyse des zweiten Trials sind die Verhaltensstadien von 38 Kontroll- und sieben SGA-Feten eingeflossen, da bei einer Kontroll-Messung, bei der für Trial 1 eine Stadienbestimmung möglich war, für Trial 2 kein Actocardiogramm zur Stadienanalyse erstellt werden konnte (Tabelle 21).

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	12	26	38
Prozent	31,6	68,4	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	4	3	7
Prozent	57,1	42,9	100

Tabelle 21: Verteilung des passiven und des aktiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

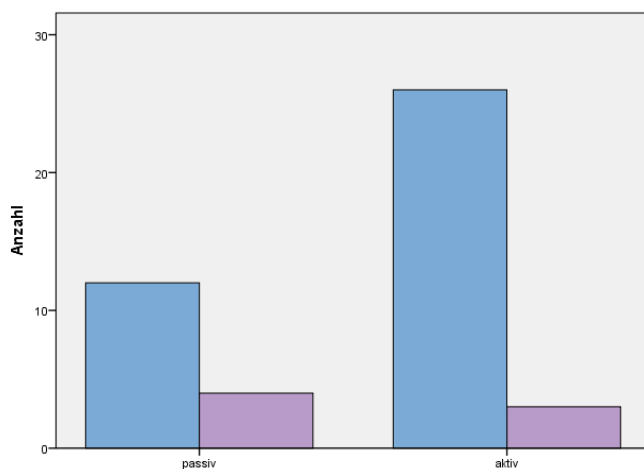


Abbildung 31: Verteilung des passiven und aktiven Verhaltensstadiums in C- und SGA-Gruppe in frühen Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Die Verteilung des aktiven und passiven Verhaltensstadiums in frühen Schwangerschaftswochen unterscheidet sich zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe auch in Trial 2 (Abbildung 31) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=1,686$ ;  $p=0,194$ ).

### 3.1.3 Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen

Ab der 33. Schwangerschaftswoche werden nach Nijhuis et al. (1982) vier fetale Verhaltensstadien unterschieden. Man differenziert zwischen passiv schlafenden (1F), aktiv schlafenden (2F), passiv wachen (3F) und aktiv wachen (4F) Feten.

### 3.1.3.1 IUGR- und Kontroll-Gruppe

Im ersten Schritt werden alle Messungen der IUGR- und Kontroll-Gruppe, die in späten Schwangerschaftswochen erhoben wurden, verglichen. Es fließen Mehrfachmessungen von Probandinnen mit ein, und es werden beide über die zehn Minuten bestimmten Verhaltensstadien verwendet. Aus der Kontrollgruppe sind hierfür 138 Stadien aus 69 Messungen ausgewertet worden und aus der IUGR-Gruppe 18 Stadien aus neun Messungen (Tabelle 22).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	39	88	3	8	138
Prozent	28,3	63,8	2,2	5,8	100
<b>IUGR-Gruppe</b>					
Anzahl	6	10	1	1	18
Prozent	33,3	55,6	5,6	5,6	100

Tabelle 22: Verteilung der Verhaltensstadien 1F, 2F, 3F und 4F in späten Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe

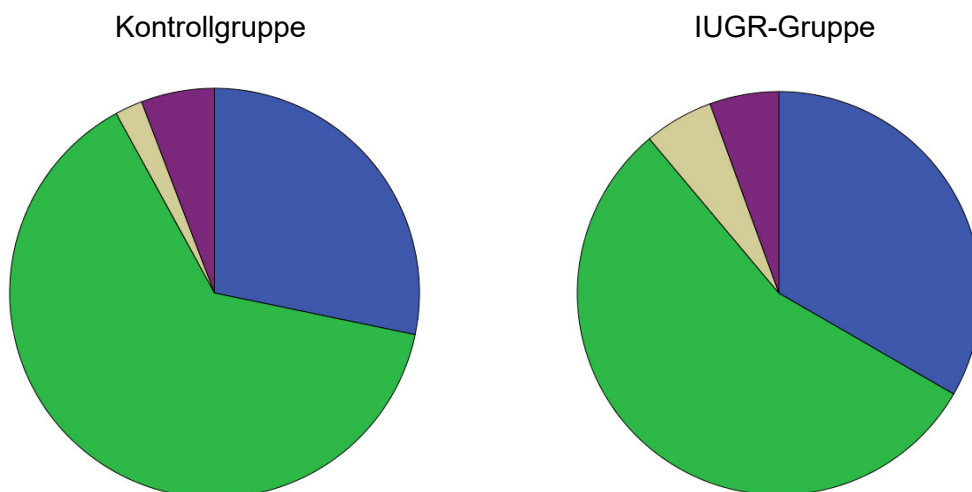


Abbildung 32: Verteilung der Verhaltensstadien 1F-4F in späten Schwangerschaftswochen in C- und IUGR-Gruppe, blau für 1F, grün für 2F, beige für 3F, lila für 4F

Die Aktiv/Passiv-Ratio berechnet sich in späten Schwangerschaftswochen, indem man die aktiven Stadien 2F und 4F addiert und durch die addierten passiven Stadien 1F und 3F dividiert. Sie liegt, wenn Messwiederholungen und beide Trials mit einbezogen werden, in der Kontrollgruppe bei 2,3 und in der

IUGR-Gruppe bei 1,6. Es befanden sich also in beiden Gruppen mehr Feten in aktiven als in passiven Verhaltensstadien (Abbildung 32).

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden nun Messwiederholungen ausgeschlossen und die beiden Trials getrennt betrachtet.

In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 28 Kontroll- und sieben IUGR-Feten eingeflossen (Tabelle 23).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	8	19	1	0	28
Prozent	28,6	67,9	3,6	0,0	100
<b>IUGR-Gruppe</b>					
Anzahl	3	3	0	1	7
Prozent	42,9	42,9	0,0	14,3	100

Tabelle 23: Verteilung der Verhaltensstadien 1F, 2F, 3F und 4F in späten Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

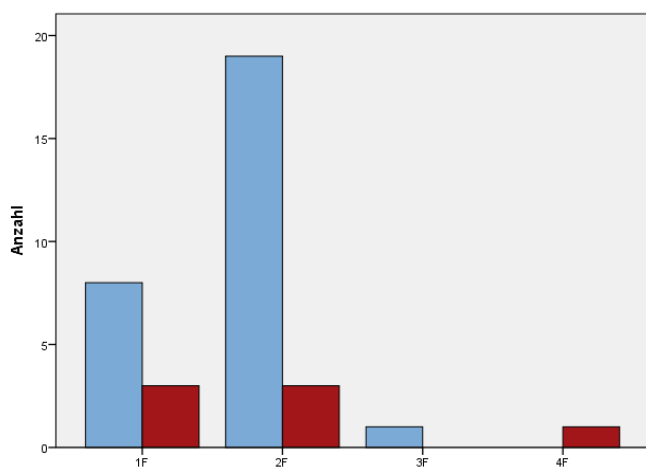


Abbildung 33: Verteilung der Verhaltensstadien 1F bis 4F in C- und IUGR- Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Da ohne Messwiederholungen nur ein Stadium 3F in der Kontroll- und ein Stadium 4F in der IUGR-Gruppe vorlag (Abbildung 33), machte der Chi-Quadrat-Test für alle Verhaltensstadien keinen Sinn. Aus diesem Grund wurden nur aktive und passive Stadien verglichen, deren Verteilung in den beiden Gruppen in Tabelle 24 gezeigt wird.

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	9	19	28
Prozent	32,1	67,9	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	3	4	7
Prozent	42,9	57,1	100

Tabelle 24: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

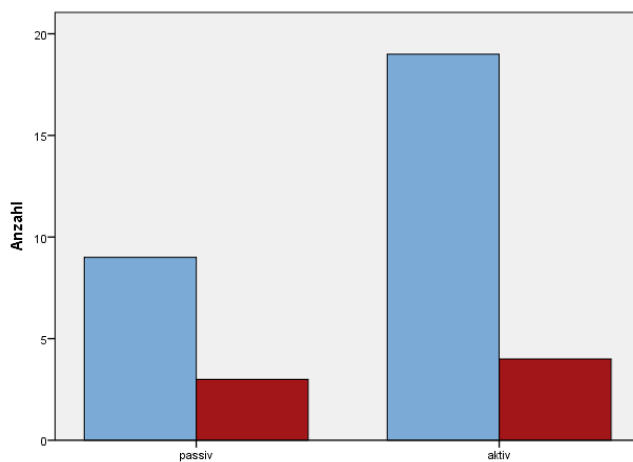


Abbildung 34: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Die Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien unterscheidet sich zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe in Trial 1 in späten Schwangerschaftswochen (Abbildung 34) nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,285$ ;  $p=0,593$ ).



In die Analyse des zweiten Trials sind die Verhaltensstadien von 28 Kontroll- und sieben IUGR-Feten eingeflossen (Tabelle 25).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	9	18	0	1	28
Prozent	32,1	64,3	0,0	3,6	100
<b>IUGR-Gruppe</b>					
Anzahl	1	5	1	0	7
Prozent	14,3	71,4	14,3	0,0	100

Tabelle 25: Verteilung der Verhaltensstadien 1F, 2F, 3F und 4F in späten Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

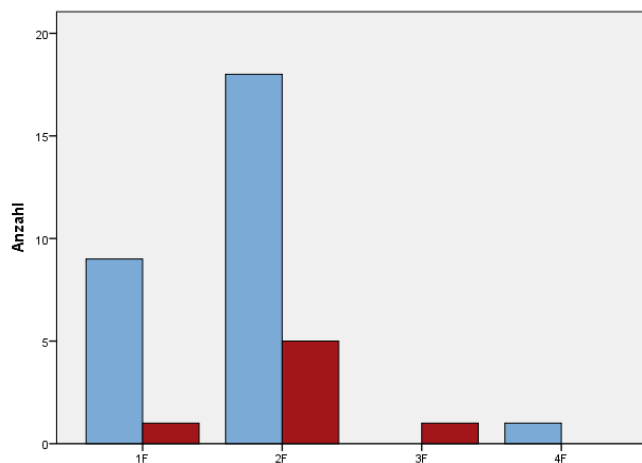


Abbildung 35: Verteilung der Verhaltensstadien 1F bis 4F in C- und IUGR- Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Auch hier ergab aufgrund des jeweils nur einmaligen Vorkommens des Stadium 3F und 4F (Abbildung 35) nur ein Vergleich aktiver und passiver Stadien Sinn, der in der Tabelle 26 und dem folgenden Balkendiagramm (Abbildung 36) dargestellt wird.

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	9	19	28
Prozent	32,1	67,9	100
<b>IUGR-Gruppe</b>			
Anzahl	2	5	7
Prozent	28,6	71,4	100

Tabelle 26: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen in der C- und IUGR-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

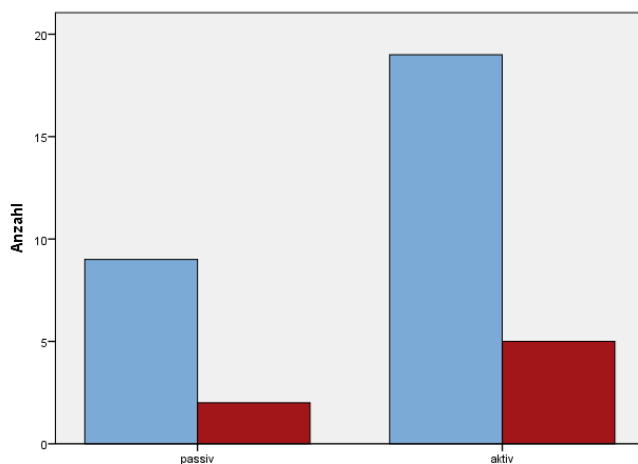


Abbildung 36: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in C- und IUGR-Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, IUGRs rot

Die Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien unterscheidet sich zwischen der Kontroll- und der IUGR-Gruppe in Trial 2 in späten Schwangerschaftswochen nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,033$ ;  $p=0,856$ ).

### 3.1.3.2 SGA- und Kontroll-Gruppe

Im ersten Schritt werden alle Messungen der SGA- und Kontroll-Gruppe, die in späten Schwangerschaftswochen erhoben wurden, verglichen. Es fließen Mehrfachmessungen von Probandinnen mit ein, und es werden beide über die zehn Minuten bestimmten Verhaltensstadien verwendet. Aus der Kontrollgruppe sind hierfür 138 Stadien aus 69 Messungen ausgewertet worden und aus der SGA-Gruppe 66 Stadien aus 33 Messungen (Tabelle 27; Abbildung 37).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	39	88	3	8	138
Prozent	28,3	63,8	2,2	5,8	100
<b>SGA-Gruppe</b>					
Anzahl	8	49	3	6	66
Prozent	12,1	74,2	4,5	9,1	100

Tabelle 27: Verteilung der Verhaltensstadien 1F-4F in der späten C- und SGA-Gruppe

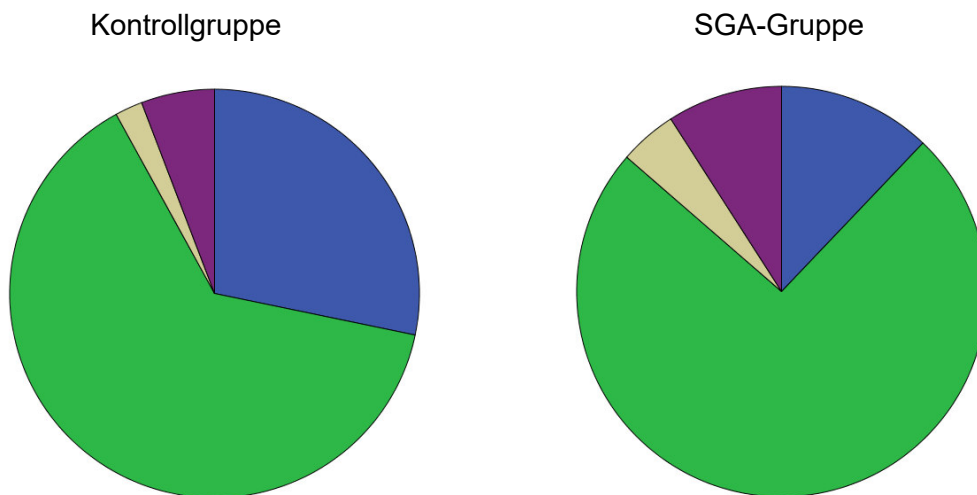


Abbildung 37: Verteilung der Verhaltensstadien 1F-4F in späten Schwangerschaftswochen in C- und SGA-Gruppe, blau für 1F, grün für 2F, beige für 3F, lila für 4F

Die Aktiv/Passiv-Ratio berechnet sich in späten Schwangerschaftswochen, indem man die aktiven Stadien 2F und 4F addiert und durch die addierten passiven Stadien 1F und 3F dividiert. Sie liegt, wenn Messwiederholungen und beide Trials mit einbezogen werden, in der Kontrollgruppe bei 2,3 und in der SGA-Gruppe bei 5,0. Es gab also in beiden Gruppen mehr aktive als passive Trials.

Um die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test zu erfüllen, werden nun Messwiederholungen ausgeschlossen und die beiden Trials getrennt betrachtet.

In die Analyse des ersten Trials sind die Verhaltensstadien von 28 Kontroll- und 14 SGA-Feten eingeflossen (Tabelle 28).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	8	19	1	0	28
Prozent	28,6	67,9	3,6	0,0	100
<b>SGA-Gruppe</b>					
Anzahl	1	10	0	3	14
Prozent	7,1	71,4	0,0	21,4	100

Tabelle 28: Verteilung der Verhaltensstadien 1F, 2F, 3F und 4F in späten Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

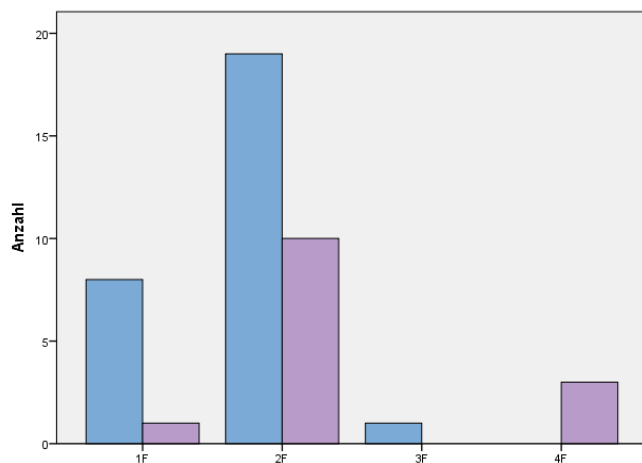


Abbildung 38: Verteilung der Verhaltensstadien 1F bis 4F in C- und SGA- Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Auch hier ergab aufgrund des jeweils nur einmaligen Vorkommens der Stadien 3F und 4F (Abbildung 38) nur ein Vergleich aktiver und passiver Stadien Sinn, der in der Tabelle 29 und dem folgenden Balkendiagramm (Abbildung 39) dargestellt wird.

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	9	19	28
Prozent	32,1	67,9	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	1	13	14
Prozent	7,1	92,9	100

Tabelle 29: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 1 ohne Messwiederholungen

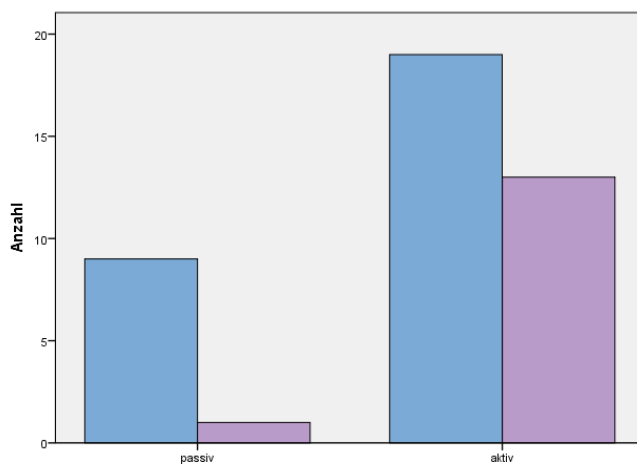


Abbildung 39: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 1 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

In der Verteilung der Verhaltensstadien zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe in späten Schwangerschaftswochen ist in Trial 1 ein Trend zu erkennen ( $\chi^2(1)=3,216$ ;  $p=0,073$ ). Hierbei geht der Trend zu mehr aktiven Feten in der SGA- als in der Kontroll-Gruppe.

In die Analyse des zweiten Trials sind die Verhaltensstadien von 28 Kontroll- und 14 SGA-Feten eingeflossen (Tabelle 30; Abbildung 40).

	1F	2F	3F	4F	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>					
Anzahl	9	18	0	1	28
Prozent	32,1	64,3	0,0	3,6	100
<b>SGA-Gruppe</b>					
Anzahl	2	9	1	2	14
Prozent	14,3	64,3	7,1	14,3	100

Tabelle 30: Verteilung der Verhaltensstadien 1F, 2F, 3F und 4F in späten Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

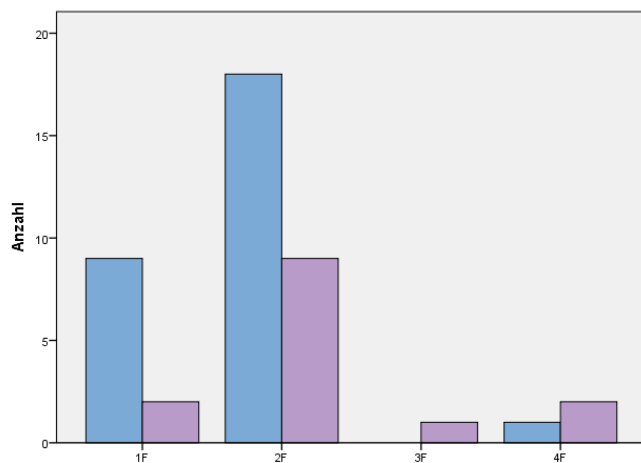


Abb. 40: Verteilung der Verhaltensstadien 1F bis 4F in C- und SGA- Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Auch hier ergab nur ein Vergleich aktiver und passiver Stadien Sinn, der in der Tabelle 31 und dem folgenden Balkendiagramm (Abbildung 41) dargestellt wird.

	passiv	aktiv	Gesamt
<b>Kontrollgruppe</b>			
Anzahl	9	19	28
Prozent	32,1	67,9	100
<b>SGA-Gruppe</b>			
Anzahl	3	11	14
Prozent	21,4	78,6	100

Tabelle 31: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in späten Schwangerschaftswochen in der C- und SGA-Gruppe in Trial 2 ohne Messwiederholungen

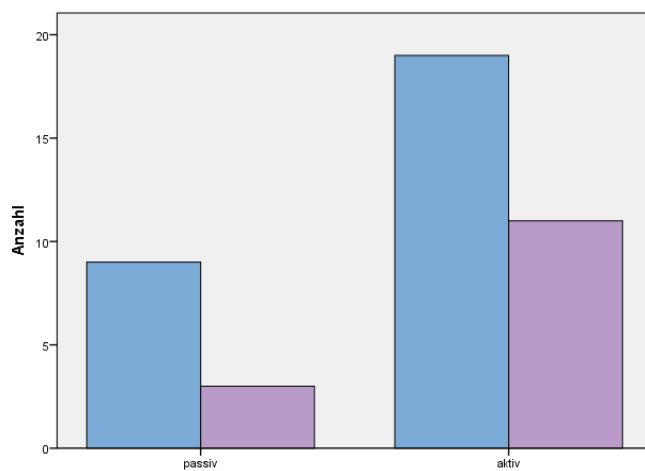


Abbildung 41: Verteilung der passiven und aktiven Verhaltensstadien in C- und SGA-Gruppe in späten Schwangerschaftswochen in Trial 2 ohne Messwiederholungen; Kontrollen blau, SGAs violett

Die Verteilung der Verhaltensstadien unterscheidet sich zwischen der Kontroll- und der SGA-Gruppe in Trial 2 in späten Schwangerschaftswochen nicht signifikant ( $\chi^2(1)=0,525$ ;  $p=0,469$ ). Aber auch hier ist die Aktiv/Passiv-Ratio der SGA-Gruppe höher als die der Kontrollgruppe.

## **3.2 HRV-Parameter**

Herzratenvariabilitätsparameter ermöglichen Rückschlüsse auf die Entwicklung des vegetativen Nervensystems des Fetus. Man unterscheidet drei Domänen von HRV-Parametern, den Zeitbereich, den Frequenzbereich und den nichtlinearen Bereich. In dieser Studie werden aus dem Zeitbereich die Herzfrequenz (HR), der mittlere Abstand aller RR-Intervalle (RR), die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) und die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle (RMSSD) verglichen. Aus dem Frequenzbereich erfolgt ein Vergleich der Werte der Low Frequency (LF), der High Frequency (HF) und des Verhältnisses der beiden zueinander (LF/HF-Ratio). Parameter des nichtlinearen Bereichs werden in dieser Studie nicht analysiert.

### **3.2.1 HRV-Vergleich zwischen Matches**

Um die HRV-Parameter zwischen möglichst gleich entwickelten und gleich aktiven Feten vergleichen zu können, erfolgte ein Matching von IUGR- und SGA-Feten zu gesunden Kontrollen nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium.

#### **3.2.1.1 Matching**

Im Matching-Prozess wurden die ausgewerteten IUGR- und SGA-Datensätze möglichst ähnlichen Kontrollen zugeordnet. Diese gematchten Kontrollgruppen wurden IUGR-C und SGA-C genannt. Pro Datensatz wurden zwei Actocardiogramme zur Auswertung des fetalen Verhaltensstadiums erstellt. Dabei gab es nach den Kriterien zur Definition der Verhaltensstadien nach Nijhuis et al. (1982) oft Wechsel zwischen den Stadien, was das Matching erschwerte. Da die HRV-Parameter nur einmalig für den 10-minütigen Datensatz bestimmt werden, war es für das Matching nebensächlich, ob die beiden Feten, die Verhaltensstadien in derselben Reihenfolge durchliefen, es war vielmehr von Bedeutung, dass sie sich beide in den selben Stadien befanden. Wenn möglich



wurde das Gestationsalter auf den Tag genau gematcht. Falls dies nicht realisierbar war, wurden zugunsten desselben fetalen Verhaltensstadiums Altersunterschiede von bis zu elf Tagen toleriert. Außerdem wurde in späten Schwangerschaftswochen, falls kein exaktes Matching nach Stadien möglich war, ein alternatives Match verwendet, dass sich in einem ebenfalls aktiven oder ebenfalls passiven Stadium befand (z.B. Stadium 2F statt Stadium 4F). Es wurde zudem streng darauf geachtet, dass sowohl in den frühen als auch in den späten IUGRs, SGAs und den ihnen zugeordneten Kontrollen keine Messwiederholungen vorkamen, also von einer Probandin jeweils nur eine Messung mit in die Auswertung eingeflossen ist.

Zur Demonstration des Ablaufs und der Qualität des Matchings werden nun Tabellen zum Vergleich des Gestationsalters und des Stadiums und Kreisdiagramme zum nochmaligen Vergleich der Verhaltensstadien aufgeführt.

Das Matching der frühen IUGRs zu möglichst ähnlichen Kontrollen verlief wie in Tabelle 32 dargestellt.

	<b>Alter IUGR</b>	<b>Stadium IUGR</b>	<b>Alter IUGR-C</b>	<b>Stadium IUGR-C</b>
<b>Match 1</b>	30+6	passiv, passiv	29+2	passiv, passiv
<b>Match 2</b>	31+6	aktiv, aktiv	31+6	aktiv, aktiv
<b>Match 3</b>	29+0	passiv, passiv	28+2	passiv, passiv
<b>Match 4</b>	32+0	passiv, passiv	32+0	passiv, passiv
<b>Match 5</b>	31+1	passiv, passiv	31+6	passiv, passiv

Tabelle 32: Vergleich von Gestationsalter und Verhaltensstadium (in Trial 1 u. 2) zwischen frühen IUGRs und IUGR-Cs

Die fünf verwendeten IUGRs zeigten keine Wechsel der Verhaltensstadien zwischen den Trials und konnten nach Stadien exakt auf Kontrollen gematcht werden. Das Matching nach Gestationsalter war zweimal exakt möglich, bei den übrigen wurde ein Altersunterschied von bis zu elf Tagen akzeptiert.

Die Qualität des Matchings nach Stadien wird anhand der folgenden Kreisdiagramme (Abbildung 42) nochmals deutlich.

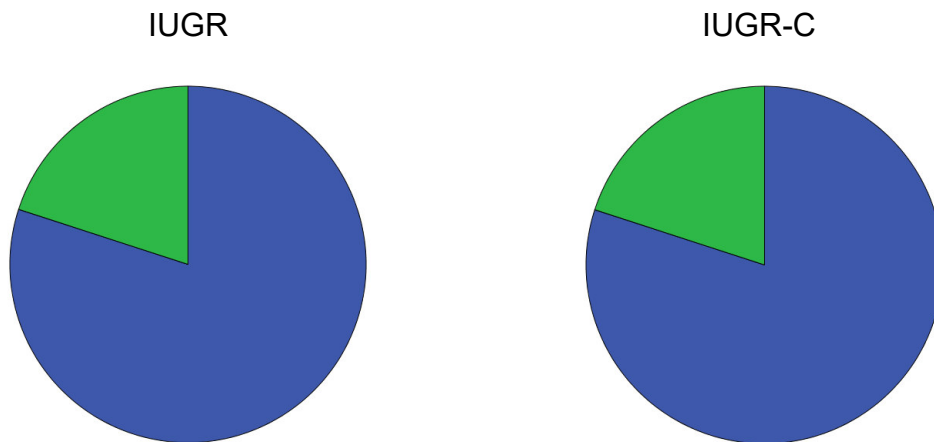


Abbildung 42: Verhaltensstadien der frühen IUGRs und der frühen IUGR-Cs, blau für passiv, grün für aktiv

Die späten IUGRs wurden wie in Tabelle 33 ersichtlich passenden Kontrollen zugeteilt.

	Alter IUGR	Stadium IUGR	Alter IUGR-C	Stadium IUGR-C
<b>Match 1</b>	33+2	2, 2	33+2	2, 2
<b>Match 2</b>	34+5	1, 1	34+2	1, 1
<b>Match 3</b>	35+4	2, 2	35+5	2, 2
<b>Match 4</b>	33+6	2, 2	33+6	2, 2
<b>Match 5</b>	37+3	1, 3	37+1	1, 1
<b>Match 6</b>	35+6	2, 2	35+6	2, 2
<b>Match 7</b>	32+1	4, 2	33+4	2, 4
<b>Match 8</b>	33+4	1, 1	33+4	1, 1

Tabelle 33: Vergleich von Gestationsalter und Verhaltensstadium (in Trial 1 u. 2) zwischen späten IUGRs und IUGR-Cs

Für eine IUGR-Messung konnte, was die Stadien betrifft, kein exaktes Match gefunden werden, weshalb hierfür bei der zugeordneten Kontrollmessung ein Stadium 1F statt 3F toleriert wurde (Match 5). In vier Fällen war es möglich, exakt nach Gestationsalter zu matchen, in den übrigen Fällen wurden Altersunterschiede von bis zu zehn Tagen akzeptiert.

Die folgenden Kreisdiagramme (Abbildung 43) zeigen die Unterschiede der Verhaltensstadien zwischen den IUGRs und den gematchten Kontrollen.

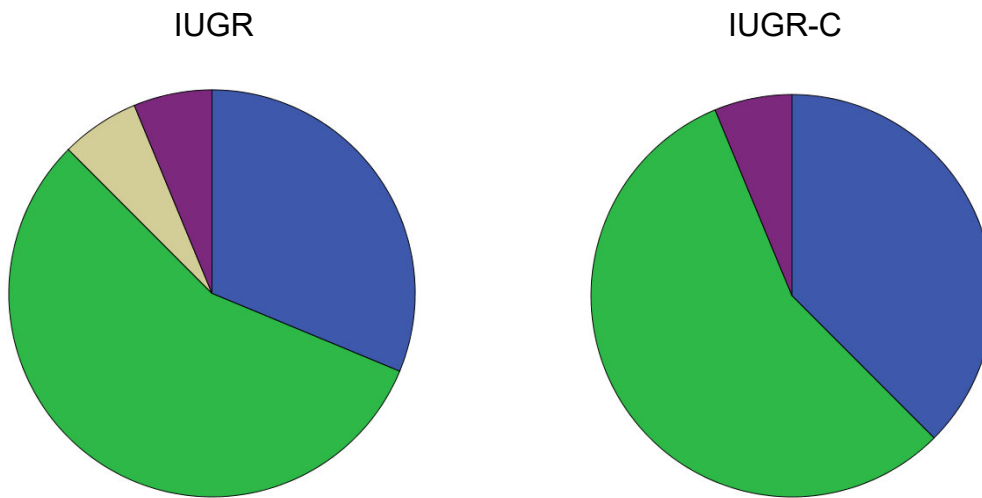


Abbildung 43: Verhaltensstadien der späten IUGRs und der späten IUGR-Cs, blau für 1F, grün für 2F, beige für 3F, lila für 4F

Das Matching der frühen SGAs zu möglichst ähnlichen Kontrollen verlief wie folgt (Tabelle 34).

	<b>Alter SGA</b>	<b>Stadium SGA</b>	<b>Alter SGA-C</b>	<b>Stadium SGA-C</b>
<b>Match 1</b>	29+4	passiv, passiv	29+6	passiv, passiv
<b>Match 2</b>	29+6	aktiv, aktiv	29+6	aktiv, aktiv
<b>Match 3</b>	28+3	aktiv, aktiv	28+6	aktiv, aktiv
<b>Match 4</b>	29+5	aktiv, aktiv	29+5	aktiv, aktiv
<b>Match 5</b>	29+0	aktiv, aktiv	28+6	aktiv, aktiv

Tabelle 34: Vergleich von Gestationsalter und Verhaltensstadium (in Trial 1 u. 2) zwischen frühen SGAs und SGA-Cs

Die fünf verwendeten SGAs zeigten keine Wechsel der Verhaltensstadien zwischen den Trials und konnten nach Stadien exakt mit Kontrollen gematcht werden. Das Matching nach Gestationsalter war zweimal exakt möglich, bei den übrigen wurde ein Altersunterschied von bis zu drei Tagen akzeptiert.

Die Qualität des Matchings nach Stadien wird anhand der folgenden Kreisdiagramme (Abbildung 44) nochmals deutlich.

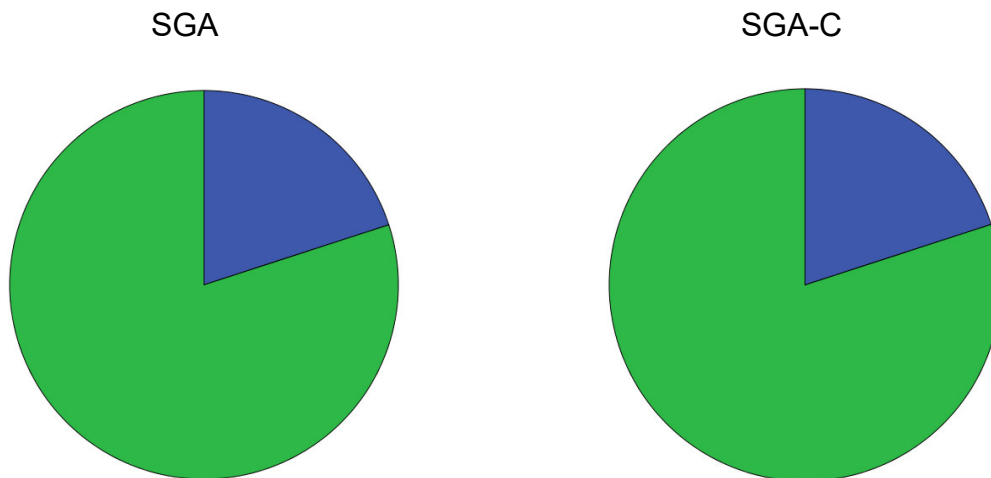


Abbildung 44: Verhaltensstadien der frühen SGAs und der frühen SGA-Cs, blau für passiv, grün für aktiv

Die späten SGAs wurden folgendermaßen möglichst passend nach ihrem Gestationsalter und ihrem fetalen Verhaltensstadium passenden Kontrollen zugeteilt (Tabelle 35).

	<b>Alter SGA</b>	<b>Stadium SGA</b>	<b>Alter SGA-C</b>	<b>Stadium SGA-C</b>
<b>Match 1</b>	32+1	2, 2	32+1	2, 2
<b>Match 2</b>	36+5	1, 2	36+4	2, 1
<b>Match 3</b>	32+1	2, 1	32+3	2, 1
<b>Match 4</b>	36+2	2, 2	36+2	2, 2
<b>Match 5</b>	37+2	4, 3	38+3	2, 3
<b>Match 6</b>	37+3	2, 2	37+2	2, 2
<b>Match 7</b>	33+6	1, 3	34+0	1, 1
<b>Match 8</b>	34+1	2, 2	34+1	2, 2
<b>Match 9</b>	37+6	2, 2	37+4	2, 2
<b>Match 10</b>	34+6	2, 2	34+6	2, 2
<b>Match 11</b>	35+6	2, 2	35+6	2, 2
<b>Match 12</b>	35+6	2, 2	35+6	2, 2
<b>Match 13</b>	38+1	4, 4	36+4	4, 4
<b>Match 14</b>	35+5	2, 1	36+4	2, 1
<b>Match 15</b>	34+0	2, 2	34+0	2, 2
<b>Match 16</b>	32+3	2, 2	32+4	2, 2

Tabelle 35: Vergleich von Gestationsalter und Verhaltensstadium (in Trial 1 u. 2) zwischen späten SGAs und SGA-Cs

Für zwei SGA-Messungen konnte, was die Stadien betrifft, kein exaktes Match gefunden werden, weshalb hierfür bei der zugeordneten Kontrollmessung einmal Stadium 2F statt 4F (Match 5) und einmal Stadium 1F statt 3F (Match 7) toleriert wurde. In sieben Fällen war es möglich, exakt nach Gestationsalter zu matchen, in den übrigen Fällen wurden Altersunterschiede von bis zu elf Tagen akzeptiert.

Die folgenden Kreisdiagramme zeigen die Unterschiede der Verhaltensstadien zwischen den SGAs und den gematchten Kontrollen (Abbildung 45).

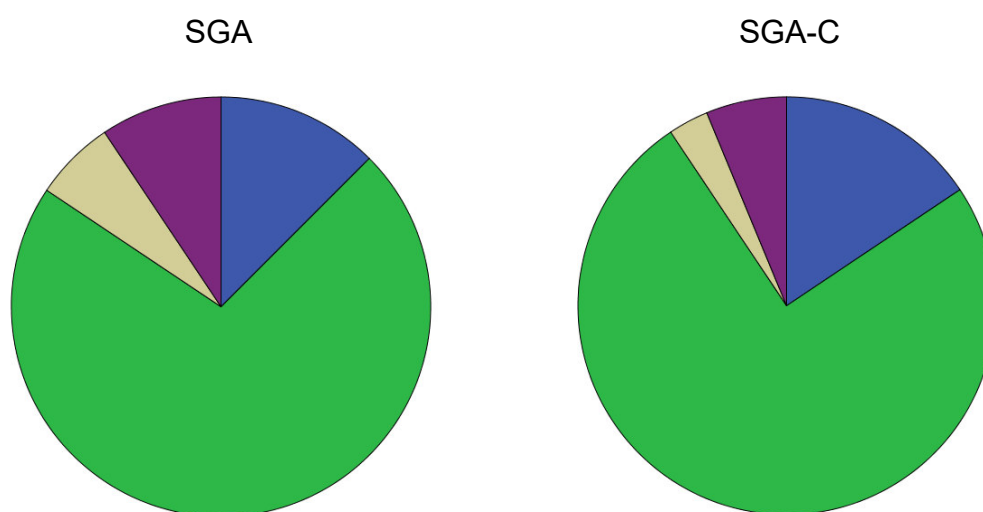


Abbildung 45: Verhaltensstadien der späten SGAs und späten SGA-Cs, blau für 1F, grün für 2F, beige für 3F, lila für 4F

### 3.2.1.2 IUGR und IUGR-C

In den frühen Schwangerschaftswochen konnten fünf IUGR-Messungen ausgewertet werden, und mittels des zuvor in 3.2.1.1 beschriebenen Matchingprozesses nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium optimal zu ihnen passenden Kontrollen zugeteilt werden.

Die Analyse der HRV-Parameter von IUGRs und IUGR-Cs in den frühen Schwangerschaftswochen zeigen die Tabellen X1 und X2 im Anhang. Ihnen können Mittel-, Minimum-, Maximum- und Standardabweichungswerte für die analysierten HRV-Parameter des Zeitbereichs RR, SDNN, HR, RMSSD und des Frequenzbereichs LF, HF, LF\_n, HF\_n und LF/HF entnommen werden.

Für den Vergleich zwischen IUGRs und gematchten Kontrollen wurde zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft, ob die HRV-Parameter normalverteilt sind. Daraufhin erfolgte der HRV-Vergleich zwischen den Matches mittels t-Test für verbundene Stichproben für die normalverteilten HRV-Parameter und mittels Wilcoxon-Test für die nicht-normalverteilten HRV-Parameter. So wurde bei allen folgenden Vergleichen zwischen den gematchten Gruppen verfahren.

Die frühen IUGRs zeigten in den HRV-Parametern keine signifikanten Unterschiede zu den nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium gematchten IUGR-Cs. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X3 im Anhang entnommen werden.

In den späten Schwangerschaftswochen wurden für acht ausgewertete IUGR-Messungen passende Matches gefunden. Die Analyse der HRV-Parameter von IUGRs und IUGR-Cs in den späten Schwangerschaftswochen zeigen die Tabellen X4 und X5 im Anhang.

Die späten IUGRs zeigten in den HRV-Parametern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium gematchten IUGR-Cs. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X6 im Anhang entnommen werden.

### **3.2.1.3 SGA und SGA-C**

In den frühen Schwangerschaftswochen konnten fünf SGA-Messungen ausgewertet werden, und mittels des zuvor in 3.2.1.1 beschriebenen Matchingprozesses nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium optimal zu ihnen passenden Kontrollen zugeteilt werden.

Die Analyse der HRV-Parameter von SGAs und SGA-Cs in den frühen Schwangerschaftswochen zeigen die Tabellen X7 und X8 im Anhang.

Die frühen SGAs zeigten in den HRV-Parametern keine signifikanten Unterschiede zu den nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium

gematchten SGA-Cs. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X9 im Anhang entnommen werden.

In den späten Schwangerschaftswochen wurden für 16 ausgewertete SGA-Messungen passende Matches gefunden. Die Analyse der HRV-Parameter von SGAs und SGA-Cs in den späten Schwangerschaftswochen zeigen die Tabellen X10 und X11 im Anhang.

Die späten SGAs zeigten in den HRV-Parametern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den nach Gestationsalter und fetalem Verhaltensstadium gematchten SGA-Cs. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X12 im Anhang entnommen werden.

### **3.2.2 HRV-Vergleich zwischen Gesamtgruppen**

Als nächstes werden die Gesamtgruppen ungepaart verglichen. Hierbei wurden Messwiederholungen ausgeschlossen, indem wieder nur jeweils die erste Messung einer Probandin mit in die Auswertung eingeflossen ist. Unterschiede der HRV-Parameter zwischen der Kontroll-, IUGR- und SGA-Gruppe wurden mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht.

#### **3.2.2.1 Gesamtersgruppen**

Insgesamt wurden 67 Kontroll-, zwölf IUGR- und 21 SGA-Messungen in die Auswertung miteinbezogen. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichungen können den Tabellen X13 und X14 im Anhang entnommen werden.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab für keines der neun untersuchten HRV-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X15 im Anhang entnommen werden.

### **3.2.2.2 Frühe Altersgruppen**

In die Vergleiche zwischen den frühen Altersgruppen wurden insgesamt 39 Kontroll-, fünf IUGR- und sieben SGA-Messungen einbezogen. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichungen sind in den Tabellen X16 und X17 im Anhang aufgeführt.

Auch in den frühen Schwangerschaftswochen ergab der Kruskal-Wallis-Test für keines der neun untersuchten HRV-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X18 im Anhang entnommen werden.

### **3.2.2.3 Späte Altersgruppen**

In die Vergleiche zwischen den späten Altersgruppen wurden insgesamt 28 Kontroll-, sieben IUGR- und 14 SGA-Messungen einbezogen. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichungen sind in den Tabellen X19 und X20 im Anhang aufgeführt.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab auch in den späten Schwangerschaftswochen für keines der neun untersuchten HRV-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X21 im Anhang entnommen werden.

### **3.2.3 HRV-Vergleich zwischen Stadien einer Gruppe**

In diesem Abschnitt werden die HRV-Parameter zwischen den verschiedenen Stadien innerhalb einer Gruppe verglichen. Messwiederholungen wurden ausgeschlossen, indem immer nur die erste Messung einer Probandin in die statistische Auswertung miteingeflossen ist. Außerdem wurden nur Messungen ausgewertet, bei denen es zwischen den beiden Trials keine Stadienwechsel gab, damit die HRV-Parameter bei konstant gleichem Stadium verglichen werden konnten. Folglich sind aber weniger Datensätze in die statistische Analyse eingeflossen als in 3.2.2, insgesamt 50 Kontroll-, neun IUGR- und 18 SGA-



Datensätze. Zuerst wurde ein Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien über alle Gestationsalter, und dann getrennt nach frühen und späten Schwangerschaftswochen durchgeführt.

### **3.2.3.1 Kontrollen**

Nachdem Messwiederholungen und Datensätze mit Stadienwechseln ausgeschlossen wurden, standen für die Kontrollgruppe insgesamt 50 Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich 13 Feten in passiven und 37 Feten in aktiven Stadien. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichungen der HRV-Parameter in aktiven und passiven Stadien sind in den Tabellen X22 und X23 im Anhang aufgeführt.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde ermittelt, welche HRV-Parameter normalverteilt sind. Für sie musste im weiteren Verlauf der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden, die restlichen HRV-Parameter wurden mittels Mann-Whitney-U-Test statistisch ausgewertet. So wurde für alle folgenden Vergleiche der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien innerhalb einer Gruppe verfahren.

Die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF und HF sind zwischen aktiven und passiven Kontrollen aller Gestationsalter signifikant unterschiedlich. Die übrigen HRV-Parameter weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Die exakten Testergebnisse können der Tabelle X24 im Anhang entnommen werden. Die HRV-Parameter, bei denen es signifikante Unterschiede zwischen aktiven und passiven Stadien in der frühen Kontrollgruppe gab sind im Folgenden aufgeführt.

Die SDNN war bei passiven Kontrollen niedriger ( $6,308 \pm 2,098$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $10,924 \pm 3,996$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,884$ ,  $p=0,000$ ).

Die RMSSD war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,532 \pm 1,246$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $6,216 \pm 2,853$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,904$ ,  $p=0,000$ ).

Die LF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $14,580 \pm 12,486$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $38,086 \pm 36,993$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,240$ ,  $p=0,001$ ).

Die HF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,404 \pm 3,031$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $10,140 \pm 18,415$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,130$ ,  $p=0,002$ ).

Für die Auswertung der frühen Kontrollgruppe standen 29 Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich sieben Feten im passiven Stadium und 22 Feten im aktiven Stadium. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter sind in den Tabellen X25 und X26 im Anhang aufgeführt.

Bei den HRV-Parametern SDNN, RMSSD, LF und HF zeigen sich zwischen aktiven und passiven Kontrollen in frühen Schwangerschaftswochen signifikante Unterschiede. Die übrigen HRV-Parameter unterschieden sich nicht signifikant. Die Testergebnisse können der Tabelle X27 im Anhang entnommen werden. Die HRV-Parameter, bei denen es signifikante Unterschiede zwischen aktiven und passiven Stadien in der frühen Kontrollgruppe gab sind im Folgenden aufgeführt.

Die SDNN war bei passiven Kontrollen niedriger ( $5,939 \pm 1,259$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $11,276 \pm 4,570$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,415$ ,  $p=0,000$ ).

Die RMSSD war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,334 \pm 0,794$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $6,133 \pm 3,262$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-3,109$ ,  $p=0,001$ ).

Die LF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $14,665 \pm 13,271$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $40,116 \pm 45,439$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,141$ ,  $p=0,032$ ).

Die HF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,538 \pm 3,350$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $11,116 \pm 23,555$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,039$ ,  $p=0,042$ ).

Für die Auswertung der späten Kontrollgruppe standen 21 Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich sechs Feten in passiven Stadien (1F oder 3F) und 15 Feten in aktiven Stadien (2F oder 4F). Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter können den Tabellen X28 und X29 im Anhang entnommen werden.

Auch in späten Schwangerschaftswochen wurde aufgrund der geringen Häufigkeit der Stadien 1F und 3F ein Vergleich zwischen aktiven und passiven Stadien durchgeführt. Die exakten Testergebnisse sind in der Tabelle X30 im Anhang aufgeführt. Die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF und HF unterscheiden sich signifikant und sind im Folgenden aufgeführt.

Die SDNN war bei passiven Kontrollen niedriger ( $6,740 \pm 2,871$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $10,406 \pm 3,041$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-U-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,491$ ,  $p=0,011$ ).

Die RMSSD war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,762 \pm 1,689$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $6,339 \pm 2,223$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-U-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,180$ ,  $p=0,029$ ).

Die LF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $14,481 \pm 12,758$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $35,110 \pm 20,149$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-U-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,258$ ,  $p=0,023$ ).

Die HF war bei passiven Kontrollen niedriger ( $3,248 \pm 2,919$ ) als bei aktiven Kontrollen ( $8,709 \pm 6,003$ ). Dieser Unterschied konnte im Mann-Whitney-U-Test als signifikant nachgewiesen werden ( $z=-2,335$ ,  $p=0,018$ ).

### 3.2.3.2 IUGR

Nachdem Messwiederholungen und Datensätze mit Stadienwechseln ausgeschlossen wurden, standen für die Auswertung der IUGR-Gruppe insgesamt neun Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich fünf Feten in passiven Stadien und vier Feten in aktiven Stadien. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter in aktiven und passiven Stadien sind in den Tabellen X31 und X32 im Anhang aufgeführt.

Die exakten Testergebnisse zwischen aktiven und passiven Feten können der Tabelle X33 im Anhang entnommen werden. Nur bei der SDNN gab es einen signifikanten Unterschied, der im Folgenden näher beschrieben ist.

Die SDNN war bei passiven IUGRs niedriger ( $6,738 \pm 1,864$ ) als bei aktiven IUGRs ( $9,553 \pm 1,374$ ). Dieser Unterschied konnte als signifikant nachgewiesen werden ( $t(7)=-2,510$ ,  $p=0,040$ ).

Für die Auswertung der frühen IUGR-Gruppe standen fünf Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich vier Feten im passiven Stadium und ein Fetus im aktiven Stadium. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter im aktiven und passiven Stadium sind in den Tabellen X34 und X35 im Anhang aufgeführt.

Obwohl für die aktive Gruppe früher IUGRs nur ein Datensatz zur Verfügung stand, wurde eine statistische Testung durchgeführt. Diese Testung ist allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße nicht aussagekräftig. Die Testergebnisse sind in der Tabelle X36 im Anhang aufgeführt.

Die HRV-Parameter unterscheiden sich zwischen aktiven und passiven frühen IUGR-Feten nicht signifikant. Der Test ist jedoch wie bereits erwähnt nicht aussagekräftig, da für die aktive Gruppe nur ein Datensatz zur Verfügung stand und ein Gruppentest somit nicht sinnvoll ist.

Für die Auswertung der späten IUGR-Gruppe standen vier Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich drei Feten in aktiven Stadien und ein Fetus in passiven Stadien. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter in aktiven und passiven Stadien sind in den Tabellen X37 und X38 im Anhang aufgeführt.

Obwohl für die passive Gruppe später IUGRs nur ein Datensatz zur Verfügung stand, wurde eine statistische Testung durchgeführt. Auch diese Testung ist allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße nicht aussagekräftig. Die Testergebnisse sind in der Tabelle X39 im Anhang aufgeführt.

Die HRV-Parameter unterscheiden sich zwischen aktiven und passiven späten IUGR-Feten nicht signifikant. Der Test ist jedoch wie bereits erwähnt nicht aussagekräftig, da für die passive Gruppe nur ein Datensatz zur Verfügung stand und ein Gruppentest somit nicht sinnvoll ist.

### **3.2.3.3. SGA**

Nachdem Messwiederholungen und Datensätze mit Stadienwechseln ausgeschlossen wurden, standen für die SGA-Gruppe insgesamt 16 Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich drei Feten in passiven Stadien und 13 Feten in aktiven Stadien. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter in aktiven und passiven Stadien sind in den Tabellen X40 und X41 im Anhang aufgeführt.

Die exakten Testergebnisse zu den Unterschieden zwischen aktiven und passiven Stadien sind in der Tabelle X42 im Anhang aufgeführt.

Die HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien über alle Gestationsalter unterscheiden sich nicht signifikant, bei der RR, der SDNN und der HR ist aber ein Trend zu erkennen.

Die RR war bei passiven SGAs höher ( $445,170 \pm 22,256$ ) als bei aktiven SGAs ( $418,734 \pm 23,127$ ). Dieser Unterschied konnte als Trend nachgewiesen werden ( $t(14)=1,794$ ,  $p=0,094$ ).

Die SDNN war bei passiven SGAs niedriger ( $6,783 \pm 1,489$ ) als bei aktiven SGAs ( $10,618 \pm 3,291$ ). Dieser Unterschied konnte als Trend nachgewiesen werden ( $t(14)=-1,933$ ,  $p=0,074$ ).

Die HR war bei passiven SGAs niedriger ( $135,120 \pm 6,837$ ) als bei aktiven SGAs ( $144,111 \pm 7,868$ ). Dieser Unterschied konnte ebenfalls als Trend nachgewiesen werden ( $t(14)=-1,816$ ,  $p=0,091$ ).

Für die Auswertung der frühen SGA-Gruppe standen sechs Messungen zur Verfügung. Davon befanden sich drei Feten im passiven Stadium und drei Feten im aktiven Stadium. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter im aktiven und passiven Stadium sind in den Tabellen X43 und X44 im Anhang aufgeführt.

Die exakten Testergebnisse zu den Unterschieden zwischen aktiven und passiven Stadien bei frühen SGAs sind in der Tabelle X45 im Anhang aufgeführt. Die HRV-Parameter unterschieden sich nicht signifikant und sind deshalb an dieser Stelle nicht näher aufgeführt.

Für die Auswertung der späten SGA-Gruppe standen zehn Messungen zur Verfügung, in denen sich alle Feten in aktiven Stadien befanden. Deshalb war hier kein statistischer Vergleich zwischen aktiven und passiven Stadien möglich. Die Mittel-, Minimum- und Maximumwerte sowie die Standardabweichung der HRV-Parameter in aktiven Stadien sind trotzdem zum Vergleich in den Tabellen X46 und X47 im Anhang aufgeführt.

## Boxplots

Im Folgenden werden einzelne HRV-Parameter, bei denen in einer oder mehreren Gruppen signifikante Unterschiede oder Trends zwischen aktiven und passiven Stadien innerhalb einer Gruppe erkennbar waren, in Boxplots dargestellt. Hier wurden nur Vergleiche der Gesamaltersgruppen ohne Messwiederholungen und ohne Stadienwechsel durchgeführt.

### SDNN

Im Gesamtgruppenvergleich war die SDNN bei aktiven Kontrollen signifikant höher als bei passiven Kontrollen. Auch in der IUGR-Gruppe war die SDNN bei aktiven Feten signifikant höher als bei passiven Feten. In der SGA-Gruppe war dieser Unterschied nicht signifikant, zeichnete sich aber als Trend ab. Der folgende Boxplot (Abbildung 46) zeigt diese Unterschiede.

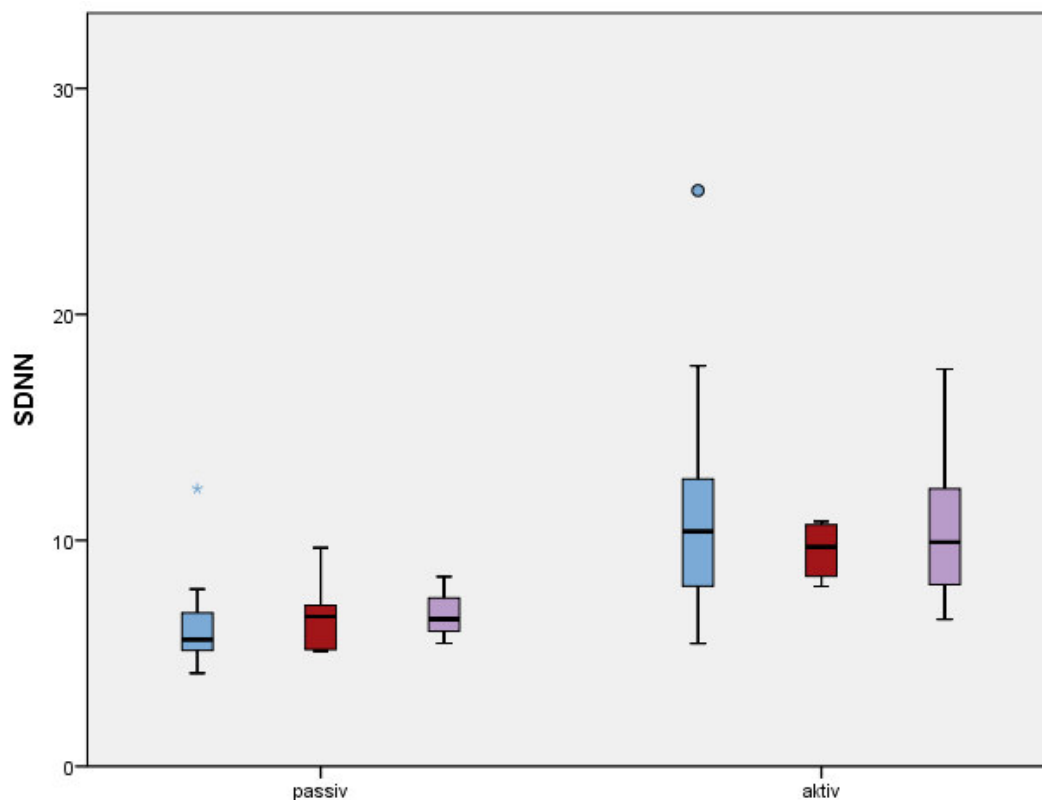


Abbildung 46: Verteilung der SDNN-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel

## RMSSD

Im Gesamtgruppenvergleich war die RMSSD bei aktiven Kontrollen signifikant höher als bei passiven Kontrollen. In der IUGR- und der SGA-Gruppe war die RMSSD zwar bei aktiven Feten im Mittel höher, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Der folgende Boxplot (Abbildung 47) zeigt diese Unterschiede.

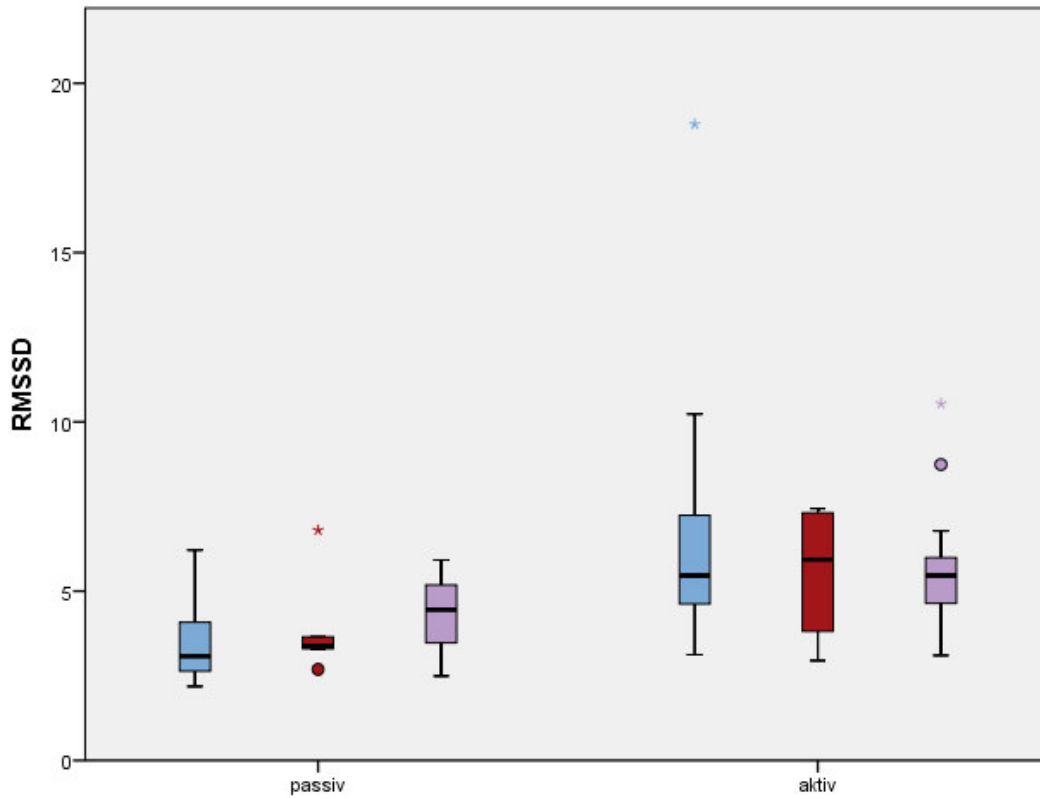


Abbildung 47: Verteilung der RMSSD-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel



## LF

Im Gesamtgruppenvergleich war die LF bei aktiven Kontrollen signifikant höher als bei passiven Kontrollen. In der IUGR- und der SGA-Gruppe war die LF zwar bei aktiven Feten im Mittel höher, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Der folgende Boxplot (Abbildung 48) zeigt diese Unterschiede.

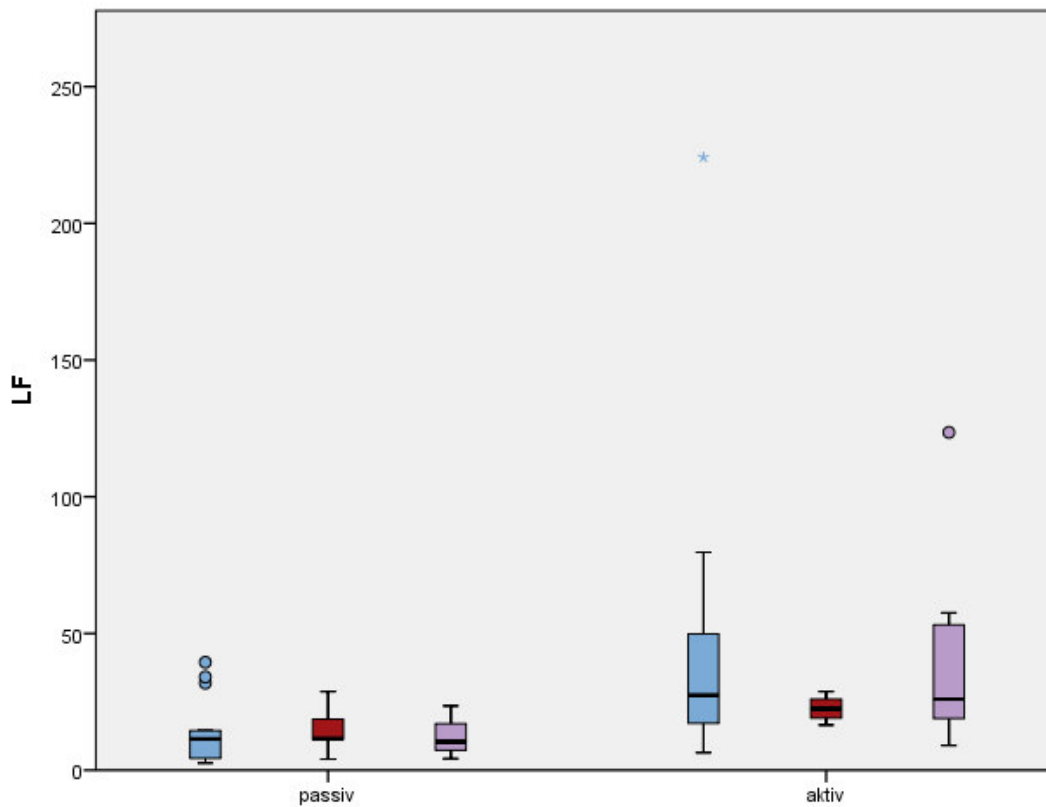


Abbildung 48: Verteilung der LF-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel

## HF

Im Gesamtgruppenvergleich war die HF bei aktiven Kontrollen signifikant höher als bei passiven Kontrollen. In der IUGR- und der SGA-Gruppe war die HF zwar bei aktiven Feten im Mittel höher, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Der folgende Boxplot (Abbildung 49) zeigt diese Unterschiede.

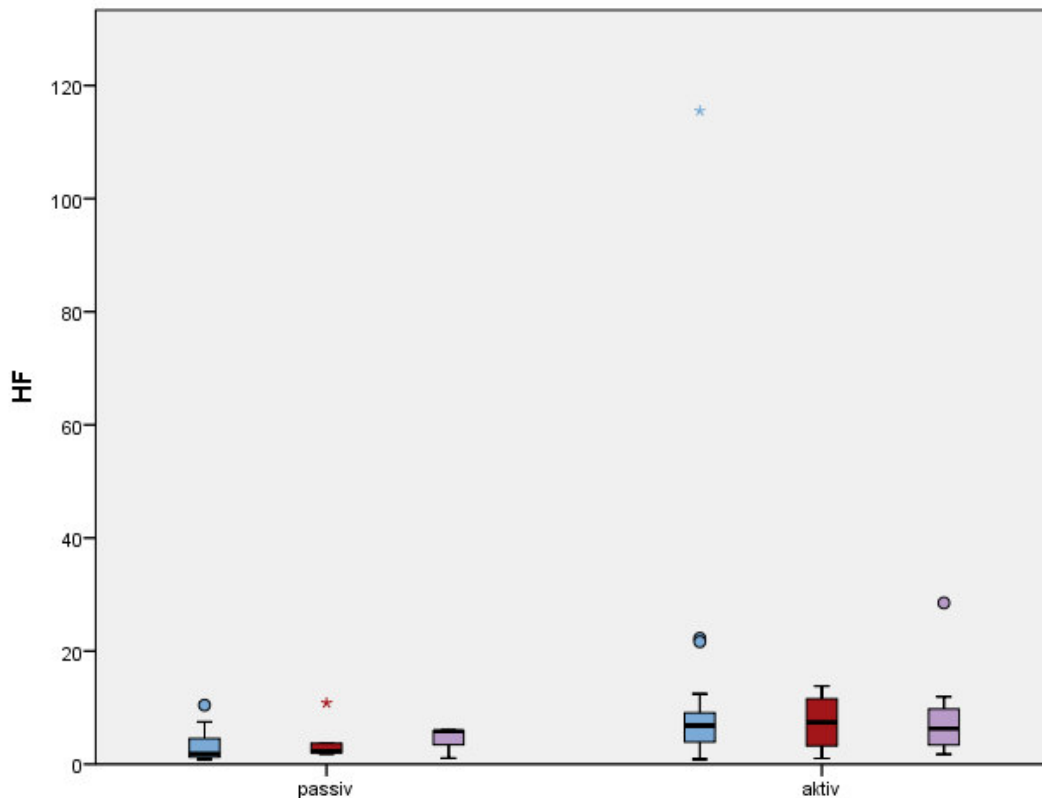


Abbildung 49: Verteilung der HF-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel

An dieser Stelle sei wiederholt, dass die Unterschiede der HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF und HF zwischen aktiven und passiven Stadien in der Kontrollgruppe auch in nach frühen und späten Schwangerschaftswochen aufgeteilten Gruppen als signifikant nachgewiesen werden konnten (siehe 3.2.3.1). Auf eine Darstellung in Boxplots wurde verzichtet, da ein Vergleich mit der IUGR- und SGA-Gruppe aufgrund von zu kleiner Fallzahl von aktiven oder passiven Stadien in frühen oder späten Schwangerschaftswochen nicht als anschauliche Darstellung möglich war.

## RR

Im Gesamtgruppenvergleich war die RR bei aktiven Kontrollen etwas höher als bei passiven Kontrollen, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der IUGR- und der SGA-Gruppe war die RR bei aktiven Feten im Mittel niedriger als bei passiven Feten, und in der SGA-Gruppe zeichnete sich dieser Unterschied als Trend ab. Der folgende Boxplot (Abbildung 50) zeigt diese Unterschiede.

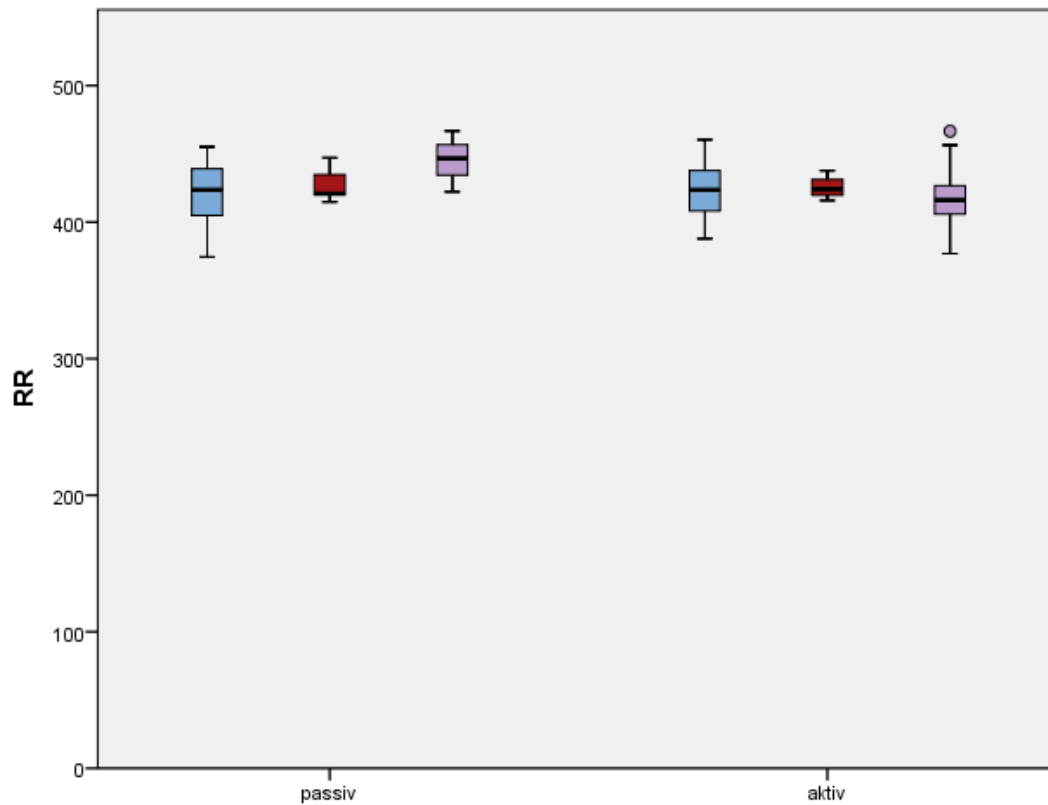


Abbildung 50: Verteilung der RR-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel

## HR

Im Gesamtgruppenvergleich war die RR bei aktiven Kontrollen etwas niedriger als bei passiven Kontrollen, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der IUGR- und der SGA-Gruppe war die RR bei aktiven Feten im Mittel höher als bei passiven Feten, und in der SGA-Gruppe zeichnete sich dieser Unterschied als Trend ab. Der folgende Boxplot (Abbildung 51) zeigt diese Unterschiede.

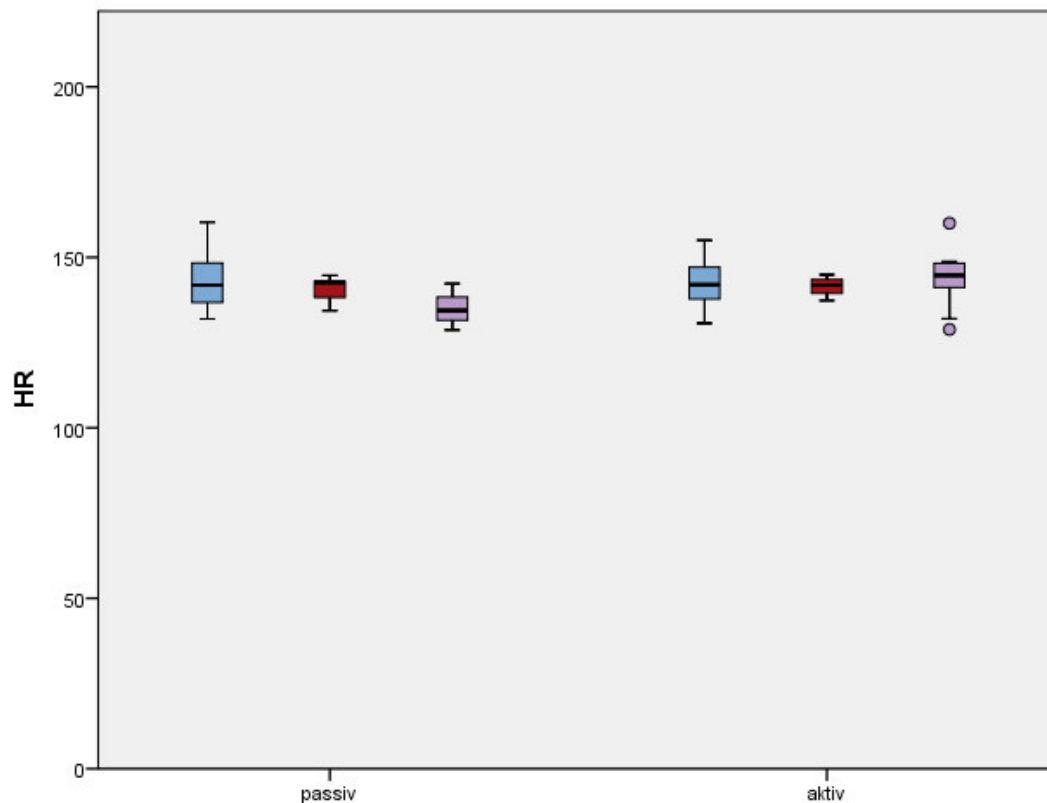


Abbildung 51: Verteilung der HR-Werte zwischen passiven und aktiven Stadien in der Kontroll- (blau), der IUGR- (rot) und der SGA-Gruppe (violett) über alle Gestationsalter ohne Messwiederholungen und Stadienwechsel

Die Trends, die sich im Gesamaltersvergleich zwischen aktiven und passiven Stadien in der SGA-Gruppe beim Vergleich der HRV-Parameter RR und HR, konnten in nach frühen und späten Schwangerschaftswochen aufgeteilten Gruppen nicht nochmals nachgewiesen werden, wobei zu erwähnen ist, dass in späten Schwangerschaftswochen keine Testung durchgeführt werden konnte, da sich keiner der Feten in passiven Stadien befand.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, Unterschiede in der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien sowie der Ausprägung von Herzratenvariabilitätsparametern zwischen eutrophen und hypotrophen Feten zu untersuchen. Bei den hypotrophen Feten, deren Schätzwicht definitionsgemäß unterhalb der 10. Perzentile lag, wurde außerdem mittels dopplersonographischer Untersuchung der Plazentaperfusion zwischen konstitutionell kleinen SGA-Feten, ohne Auffälligkeiten in dieser Untersuchung, und wachstumsretardierten IUGR-Feten mit dopplersonographischem Nachweis einer Plazentaperfusionsstörung unterschieden. Diese Unterteilung erfolgte, um differenzierte Rückschlüsse auf mögliche Entwicklungsverzögerungen in diesen beiden Gruppen ziehen zu können. Die Analyse der fetalen Verhaltensstadien und der HRV-Parameter wurde gewählt, da anhand dieser die Entwicklung des autonomen Nervensystems beurteilt werden kann. Die Untersuchungsmethode der fetalen Magnetokardiographie erlaubt eine hohe zeitliche Auflösung der Herzaktivität, ist nicht-invasiv, und wurde in vorangegangenen Studien zur Beurteilung der fetalen Herzaktivität im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft von verschiedenen Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet etabliert (Van Leeuwen et al., 1999, Schneider et al., 2008, Govindan et al., 2011, Kiefer-Schmidt et al., 2012).

Die Verteilung der Verhaltensstadien in Kollektiven von eutrophen und hypotrophen Feten wurde bereits in vorangegangenen Studien untersucht (Morin et al., 2015, Brandle et al., 2015, Kiefer-Schmidt et al., 2013, Lange et al., 2009, Schneider et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde besonderer Wert auf eine separate Betrachtung der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien bei konstitutionell kleinen SGA-Feten und wachstumsretardierten IUGR-Feten im Vergleich zu einem eutrophen Kontrollkollektiv gelegt.

Was die Ausprägung der Herzratenvariabilitätsparameter bei IUGR-Feten betrifft, konnten in vorangegangenen fMEG-Studien bereits Abweichungen im Vergleich zu eutrophen Feten festgestellt werden (Sriram et al., 2013, Hoyer et al., 2017). In dieser Arbeit wurde, wie auch bei der Analyse der Verhaltensstadien, Wert auf eine differenzierte Betrachtung von SGA- und IUGR-Feten gelegt. Zudem

wurden die fetalen Verhaltensstadien in einige Aspekte der Auswertung mit einbezogen. So erfolgte zunächst ein Vergleich der HRV-Parameter zwischen, nach Gestationsalter und Verhaltensstadium gematchten, hypotrophen und eutrophen Feten. Im nächsten Schritt wurden die HRV-Parameter unabhängig der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien zwischen allen drei Gruppen – Kontrollen, IUGRs und SGAs – verglichen. Und schließlich wurden Unterschiede der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Feten innerhalb einer Gruppe analysiert.

#### **4.1 Fetale Verhaltensstadien**

Die Einteilung der fetalen Verhaltensstadien erfolgt nach den Kriterien von Nijhuis et al. (1982). Die Bestimmung der fetalen Verhaltensstadien wurde visuell anhand der vom Programm „MathWork MATLAB“ ausgegebenen Aktokardiogramme durchgeführt. Sonanini et al. (2014) haben gezeigt, dass sich die Verteilung der Stadien zu wechselnden Tageszeiten nicht unterscheidet und somit Messungen ungeachtet ihres Messzeitpunkts gemeinsam betrachtet werden können.

Was die Verteilung der fetalen Verhaltensstadien betrifft, konnten in frühen Schwangerschaftswochen signifikante Unterschiede zwischen IUGR- und Kontroll-Feten in beiden Trials festgestellt werden ( $p_1=0,021$ ;  $p_2=0,035$ ). IUGR-Feten hielten sich bis zur einschließlich 32. Schwangerschaftswoche signifikant häufiger, und zwar zu 80%, im passiven Verhaltensstadium auf. Nur 20% der IUGR-Feten in frühen Schwangerschaftswochen befanden sich im aktiven Verhaltensstadium. In der Kontrollgruppe waren im deutlichen Gegensatz dazu 71,6% der Feten im aktiven Verhaltensstadium anzutreffen, und nur 28,4% befanden sich im passiven Verhaltensstadium. In späten Schwangerschaftswochen glich sich die Stadienverteilung der IUGR-Feten (1F:33,3%; 2F:55,6%; 3F:5,6%; 4F:5,6%) der der Kontroll-Feten (1F:28,3%; 2F:63,8%; 3F:2,2%; 4F:5,8%) an, und im weiteren Schwangerschaftsverlauf konnten somit keine signifikanten Unterschiede oder Trends zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Die Analyse der Stadienverteilung der Kontrollgruppe in der

vorliegenden Studie ist gut vergleichbar mit früheren Studien zu normotrophen Feten (Sonanini et al., 2014, Brandle et al., 2015, Kiefer-Schmidt et al., 2013, Lange et al., 2009, Schneider et al., 2016). Teilweise befanden sich aber in diesen Arbeiten in späten Schwangerschaftswochen im Vergleich zu den hier vorliegenden Ergebnissen deutlich mehr Feten, und zwar bis zu 20%, im Stadium 4F, und zusätzlich wurde das Stadium 3F in manchen Studien, aufgrund des sehr geringen Auftretens, aus der Wertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse zur Verteilung der fetalen Verhaltensstadien in der IUGR-Gruppe sind gut mit der Arbeit von Morin et al. (2015) vergleichbar. Auch in jener Arbeit wurden IUGR-Feten in frühen Schwangerschaftswochen vermehrt, und zwar zu 60%, im passiven Verhaltensstadium vorgefunden. In späten Schwangerschaftswochen war die Stadienverteilung der IUGR-Gruppe aber auch in jener Arbeit ähnlich der Verteilung in der Kontrollgruppe.

Zwischen den konstitutionell kleinen Feten der SGA-Gruppe und den eutrophen Feten der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien festgestellt werden. In frühen Schwangerschaftswochen waren 64,3% der SGA-Feten im aktiven, und 35,7% im passiven Verhaltensstadium anzutreffen. Auffallend war hier aber ein Trend zu mehr aktiven Stadien in späten Schwangerschaftswochen (1F:12,1%; 2F:74,2%; 3F:4,5%; 4F:9,1%) in der SGA-Gruppe in Trial 1 ( $p_1=0,073$ ). Dies konnte in der Arbeit von Morin et al. (2015) nicht in diesem Ausmaß festgestellt werden, obwohl die Stadienverteilung der SGA-Feten in jener Studie sonst gut mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar ist. Ein Erklärungsansatz für die hohe Aktivität der SGA-Feten in späten Schwangerschaftswochen könnte sein, dass die hypotrophen Feten dank unauffälliger Plazentaperfusion entwicklungsbiologisch nicht stark eingeschränkt sind, und aufgrund ihrer geringen Körpergröße mehr Bewegungsspielraum im Uterus haben. Diesen scheinen sie dann auch vermehrt zu nutzen, weshalb sie in späten Schwangerschaftswochen schließlich häufiger in aktiven Verhaltensstadien anzutreffen sind als altersentsprechend große Feten der Kontrollgruppe.

## 4.2 Herzratenvariabilitätsparameter

Im ersten Schritt der Analyse der HRV-Parameter wurden IUGR- und SGA-Feten mit, ihnen jeweils nach Gestationsalter und Verhaltensstadium passend zugeordneten, Kontroll-Feten gematcht und die Ausprägungen der HRV-Parameter verglichen. Sowohl zwischen IUGR-Feten und den Kontrollmatches, als auch zwischen den SGA-Feten und ihren Matches gab es keine signifikanten Unterschiede in der Herzratenvariabilität. Dieses Ergebnis könnte so interpretiert werden, dass die HRV-Parameter zu eng mit den Stadien zusammenhängen, als dass man bei gleichem Gestationsalter allein anhand der Herzratenvariabilität Verzögerungen in der Entwicklung von hypotrophen Feten nachweisen könnte. Dem widerspricht allerdings die Arbeit von Sriram et al. (2013), in der zwischen einem IUGR- und einem Kontrollkollektiv, mit ausgeglichenem Verhältnis des Gestationsalters in den beiden Gruppen, signifikante HRV-Unterschiede in den Stadien 1F und 2F jeweils zwischen der IUGR- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten. Ein anderer Erklärungsansatz ist, dass in diese Studie keine stark pathologischen Feten miteingeflossen sind, da vor jeder Messung ein CTG geschrieben wurde, woraufhin Probandinnen mit kritischen Werten in die Frauenklinik verlegt wurden, und somit nicht an fMEG-Messungen teilnahmen.

Beim sich anschließenden Vergleich der HRV-Parameter zwischen den Gesamtgruppen, unabhängig der Stadienverteilung, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis spricht gegen die zuvor genannte Vermutung, dass der Zusammenhang von HRV-Parametern und fetalen Verhaltensstadien dafür verantwortlich ist, dass zwischen den gematchten hypo- und normotrophen Feten keine HRV-Unterschiede gefunden werden konnten. Denn in frühen Schwangerschaftswochen befanden sich Feten der IUGR-Gruppe signifikant häufiger in passiven Stadien als Feten der Kontrollgruppe. In späten Schwangerschaftswochen wiederum zeichnete sich ein Trend zu mehr Aktivität in der SGA-Gruppe als in der Kontrollgruppe ab. Gemäß der oben genannten Vermutung müssten sich dann eigentlich gerade bei diesen beiden Vergleichen Unterschiede zwischen den HRV-Parametern der Gesamtgruppen zeigen. Eventuell sind die sich von anderen Studien (Sriram et al., 2013, Hoyer et al.,



2017) unterscheidenden Ergebnisse der vorliegenden Studie auf die geringe Fallzahl in der IUGR- und SGA-Gruppe zurückzuführen, durch die einzelne Messergebnisse sehr stark ins Gewicht fallen. Auch der bereits genannte Faktor, dass keine Messungen von stark pathologischen Feten mit in die Auswertung miteinfließen konnten, da die Probandinnen bei auffälligem CTG in die Frauenklinik verlegt wurden und nicht an einer fMEG-Messung teilnahmen, könnte einen Einfluss auf diesen Teil der HRV-Analyse haben.

Beim zuletzt erfolgten Vergleich der HRV-Parameter zwischen den Stadien innerhalb der drei Gruppen zeigten sich die deutlichsten Unterschiede in der Ausprägung der HRV-Parameter in der Kontrollgruppe. Sowohl im Vergleich über alle Gestationsalter, als auch aufgeteilt nach frühen und späten Schwangerschaftswochen konnten hier signifikante Unterschiede zwischen aktiven und passiven Stadien bei den HRV-Parametern SDNN, RMSSD, LF und HF nachgewiesen werden. Dabei waren die Werte dieser HRV-Parameter in der Gruppe der normotrophen Feten in aktiven Stadien im Mittel höher als bei solchen in passiven Stadien. Die Ergebnisse zu den HRV-Parameter SDNN und RMSSD entsprechen denen früherer Studien zu altersentsprechend entwickelten Feten (Brandle et al., 2015, Lange et al., 2009, Schneider et al., 2008, Van Leeuwen et al., 1999). In der Zunahme der SDNN in aktiven Stadien spiegelt sich die steigende Gesamtvariabilität des sympatho-vagalen Systems wieder. Ein zunehmender vagaler Einfluss in Bezug auf die Kurzzeitvariabilität ist an den höheren RMSSD-Werten in aktiven Stadien zu erkennen. Die HRV-Parameter SDNN und RMSSD ermöglichen somit, die Reifung des autonomen Nervensystems je nach fetalem Verhaltensstadium zu beurteilen. Die HF spiegelt ebenso wie die RMSSD vorrangig den parasympathischen Einfluss auf die Herzaktivität wieder, während die LF sowohl vom parasympathischen als auch vom sympathischen System beeinflusst wird. In vorangegangenen Studien konnte in einer Abnahme der LF/HF-Ratio ein Überwiegen des parasympathischen Einflusses auf die Herzaktivität gezeigt werden (Schneider et al., 2009, Zhuravlev et al., 2002). In der vorliegenden Studie war die LF/HF-Ratio in späten Schwangerschaftswochen zwar bei aktiven Feten ebenfalls geringer als bei passiven, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es

konnte aber eine signifikante Zunahme der HRV-Parameter LF und HF in aktiven Stadien festgestellt werden, was somit ebenfalls als Reifung des autonomen Nervensystems zu deuten ist, wobei hier allerdings der sympathische Einfluss auf die LF noch so groß zu sein scheint, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der LF/HF-Ratio abzeichnen konnten.

In der IUGR-Gruppe war im Gesamaltersvergleich nur ein einziger signifikanter HRV-Unterschied zwischen aktiven und passiven Feten nachweisbar, dieser zeigte sich bei der SDNN. Hier waren die Werte der hypotrophen Feten mit Plazentainsuffizienz, wie auch in der Kontrollgruppe, im Mittel in aktiven Verhaltensstadien höher als in passiven Verhaltensstadien.

In der SGA-Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Feten in aktiven und passiven Verhaltensstadien nachweisbar, bei den HRV-Parametern SDNN, RR und HR zeichneten sich aber Trends ab. Die SDNN war bei den hypotrophen Feten der SGA-Gruppe, wie auch in der Kontroll- und IUGR-Gruppe, in aktiven Verhaltensstadien im Mittel höher als bei solchen in passiven Verhaltensstadien. Auch die HR-Werte waren in aktiven Stadien im Mittel höher als in passiven Stadien. Analog zu den HR-Werten verhielt es sich mit dem durchschnittlichen Peak-to-Peak-Intervall RR genau umgekehrt: Die RR-Werte waren in aktiven Stadien im Mittel niedriger als in passiven Stadien. Dieses Ergebnis ist mit einer Studie von Schneider et al. (2008) vergleichbar. In dieser Arbeit zu normotrophen Feten wurde aber anders als in der vorliegenden nicht zwischen aktiven und passiven Stadien, sondern zwischen drei Heart Rate Pattern (HRP) unterschieden. Dabei stimmte aber HRP II weitestgehend mit Stadium 2F, und HRP III mit 4F überein, sodass HRP II und HRP III zusammengenommen mit den in dieser Studie betrachteten aktiven Verhaltensstadien (2F und 4F) verglichen werden können.

Die weniger ausgeprägten HRV-Unterschiede zwischen den aktiven und passiven Verhaltensstadien in der IUGR- und SGA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe der normotrophen Feten weisen auf ein geringer ausgereiftes autonomes Nervensystem hin. In der vorliegenden Studie zeigen die HRV-Parameter RMSSD und HF in der IUGR- und SGA-Gruppe keine signifikanten

Unterschiede zwischen Feten in aktiven und passiven Verhaltensstadien. Diese beiden HRV-Parameter spiegeln den Einfluss des Parasympathikus auf die Herzaktivität wider, der im gesunden Schwangerschaftsverlauf mit der Zeit den Einfluss des Sympathikus überwiegen sollte. Dies ist in der IUGR- und SGA-Gruppe zwischen aktiven und passiven Verhaltensstadien nicht der Fall und kann als Entwicklungsverzögerung des autonomen Nervensystems interpretiert werden, ohne dass dabei Unterschiede in der Entwicklungsverzögerung zwischen den beiden Gruppen ersichtlich werden.

In jüngster Vergangenheit haben Hoyer et al. (2014, 2015, 2013, 2017) an einem Score gearbeitet, der anhand der HRV-Parameter eine Aussage über den Entwicklungszustand des autonomen Nervensystems des Fetus, zulässt. Dieser sogenannte fABAS, fetal autonomic brain age score, ermöglicht es, das funktionelle Alter des fetalen autonomen Nervensystems abzuschätzen. Bisherige Studien (Hoyer et al., 2014, Hoyer et al., 2015) wurden hauptsächlich auf Grundlage von normotrophen Kollektiven durchgeführt. Hoyer et al. (2013) haben den fABAS aber auch zur Untersuchung eines IUGR-Kollektivs angewandt. Dabei zeigte sich zum einen eine häufige Anzahl aktiver Verhaltensstadien in der Gruppe der hypotrophen Feten, und zwar vor allem des Heart Rate Pattern III, was dem fetalen Verhaltensstadium 4F entspricht, und in diesem Ausmaß in der vorliegenden Arbeit und auch in der vorangegangenen Studie von Morin et al. (2015) so nicht festgestellt werden konnte. Zum anderen erreichten die IUGR-Feten im Gegensatz zum Kontrollkollektiv aber signifikant niedrigere fABAS-Werte, und das funktionelle Alter des autonomen Nervensystems wurde somit als vergleichsweise geringer beurteilt. Diese Einschätzung ist gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie und auch mit früheren Arbeiten (Sriram et al., 2013) zur Entwicklung des autonomen Nervensystems von hypotrophen Feten vereinbar.

## 5. Zusammenfassung

In dieser fetalen Magnetkardiographie-Studie wurden Unterschiede in der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien nach Nijhuis, und der Ausprägung der fetalen HRV-Parameter zwischen normotrophen und hypotrophen Feten untersucht. Dabei wurde bei der Analyse der HRV-Parameter erstmals zwischen hypotrophen Feten der IUGR- und der SGA-Gruppe unterschieden. Diese Differenzierung ist sinnvoll, da bei den konstitutionell kleinen SGA-Feten im Gegensatz zu IUGR-Feten eine normale Plazentaperfusion vorliegt und sie im weiteren Entwicklungsverlauf eine bessere Prognose haben.

Bei der Verteilung der fetalen Verhaltensstadien konnten in der IUGR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in frühen als auch in späten Schwangerschaftswochen häufiger passive Stadien nachgewiesen werden. In frühen Schwangerschaftswochen war dieser Unterschied in beiden Trials signifikant ( $p_1=0,021$ ;  $p_2=0,035$ ), in späteren Schwangerschaftswochen glich sich die Stadienverteilung der IUGR-Feten aber mehr der der Kontroll-Feten an. Die hypotrophen Feten der SGA-Gruppe wiesen in frühen Schwangerschaftswochen eine ähnliche Stadienverteilung wie die normotrophen Feten der Kontrollgruppe auf. In späten Schwangerschaftswochen gab es in der SGA-Gruppe im ersten Trial einen Trend zu mehr aktiven Stadien als in der Kontrollgruppe ( $p_1=0,073$ ). Der hohe, mit der Kontrollgruppe vergleichbare, Grad an Aktivität in der SGA-Gruppe stützt die Hypothese, dass es bei konstitutionell kleinen Feten nicht zu Entwicklungsverzögerungen des ANS kommt. Das vermehrte Auffinden von IUGR-Feten in passiven Verhaltensstadien, vor allem in frühen Schwangerschaftswochen, ist ein Indiz dafür, dass die Wachstumsretardierung Entwicklungsverzögerungen des ANS zur Folge hat, die sich aber in späten Schwangerschaftswochen nicht mehr so deutlich in der Stadienverteilung bemerkbar machen.

Bei der Analyse der HRV-Parameter zwischen den Gruppen zeigten sich weder beim Vergleich zwischen gematchten Gruppen noch zwischen den Gesamtgruppen signifikante Unterschiede. Damit weichen die Ergebnisse dieser Studie von denen der Arbeit von Sriram et al. (2013) und Hoyer et al. (2017) ab,

bei der zwischen einem IUGR- und einem Kontrollkollektiv signifikante Unterschiede der HRV-Parameter nachgewiesen werden konnten. Dies ist möglicherweise auf die geringe Gruppengröße in der vorliegenden Arbeit oder auf den Ausschluss von Feten mit pathologischen CTG-Werten zurückzuführen und könnte in Folgestudien weiter analysiert werden.

Beim Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien innerhalb einer Gruppe zeichneten sich die stärksten Unterschiede in der Kontrollgruppe ab. Dabei waren sowohl in frühen als auch in späten Schwangerschaftswochen die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF und HF zwischen aktiven und passiven Stadien signifikant verschieden. In der IUGR-Gruppe fand sich nur im Gesamaltersvergleich ein signifikanter Unterschied zwischen aktiven und passiven Stadien bei der SDNN. In der SGA-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede, beim Gesamaltersvergleich zwischen aktiven und passiven Stadien zeigte sich aber bei den HRV-Parametern SDNN und HR, sowie folglich dem Peak-zu-Peak-Abstand RR, ein Trend.

Die Ergebnisse der HRV-Analyse zwischen aktiven und passiven Feten der Kontroll-Gruppe sind gut mit den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten zu normotrophen Feten vergleichbar ist (Brandle et al., 2015, Lange et al., 2009, Schneider et al., 2008). Die Tatsache, dass bei hypotrophen Feten geringere Unterschiede zwischen den HRV-Parametern in aktiven und passiven Stadien nachweisbar sind, spricht für eine Verzögerung in der Entwicklung des ANS. Gerade die HRV-Parameter RMSSD und HF, die den Einfluss des Parasympathikus auf die Herzaktivität widerspiegeln, der im gesunden Schwangerschaftsverlauf mit der Zeit den Einfluss des Sympathikus überwiegen sollte, zeigen bei den hypotrophen Feten keine Unterschiede zwischen aktiven und passiven Stadien. Dieses Ergebnis stützt die Vermutung, dass IUGR- und SGA-Feten in der Entwicklung des autonomen Nervensystems verzögert sind und könnte in Folgestudien weiter analysiert werden. Auch um weiter zu untersuchen, inwiefern sich die Entwicklung zwischen IUGR- und SGA-Feten unterscheidet. Denn die Analyse der fetalen Verhaltensstadien ergab bei den SGA-Feten eine Häufung von aktiven Stadien, was als prognostisch besseres Ergebnis als das der IUGR-Feten zu interpretieren ist.

## 6. Literaturverzeichnis

- ALBAIGES, G., MISSFELDER-LOBOS, H., LEES, C., PARRA, M. & NICOLAIDES, K. H. 2000. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*, 96, 559-64.
- ALBERRY, M. & SOOTHILL, P. 2007. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92, F62-7.
- ALFIREVIC, Z., ROBERTS, D. & MARTLEW, V. 2002. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101, 6-14.
- ALFIREVIC, Z., STAMPALIJA, T. & DOWSWELL, T. 2017. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD007529.
- AUMÜLLER, G., AUST, G., DOLL, A., ENGELE, J., KIRSCH, J., MENSE, S., ... & ZILCH, H. 2010. *Duale Reihe Anatomie*, Stuttgart, Thieme.
- AZIZ, W., SCHLINDWEIN, F. S., WAILOO, M., BIALA, T. & ROCHA, F. C. 2012. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin Auton Res*, 22, 91-7.
- BAMFO, J. E. & ODIBO, A. O. 2011. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy*, 2011, 640715.
- BARKER, D. J. 1990. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301, 1111.
- BARKER, D. J. 2006. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49, 270-83.
- BASCHAT, A. A. 2010. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med*, 38, 239-46.
- BASCHAT, A. A. 2018. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
- BASCHAT, A. A., GEMBRUCH, U. & HARMAN, C. R. 2001. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18, 571-7.
- BECK, E., BITTL, A., KOLLER, S., MERKLE, E., KATALINIC, A., JÄGER, W. & LANG, N. 1999. Erfassung der fetalen Retardierung mittels Ponderal Index und Gewichtsperszentilen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 59(02), 62-69.
- BENICHO, T., PEREIRA, B., MERMILLOD, M., TAUVERON, I., PFABIGAN, D., MAQDASY, S. & DUTHEIL, F. 2018. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13, e0195166.
- BERG, C., GEIPEL, A. & GEMBRUCH, U. 2010. Intrauterine Wachstumsrestriktion. In: RATH, W., GEMBRUCH, U. & SCHMIDT, M. (eds.) *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung*. Stuttgart: Thieme.
- BERNSTEIN, I. M., HORBAR, J. D., BADGER, G. J., OHLSSON, A. & GOLAN, A. 2000. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 198-206.
- BLACKWELL, S. C., MOLDENHAUER, J., REDMAN, M., HASSAN, S. S., WOLFE, H. M. & BERRY, S. M. 2001. Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis. *Arch Gynecol Obstet*, 264, 191-3.
- BRANDLE, J., PREISSL, H., DRAGANOVA, R., ORTIZ, E., KAGAN, K. O., ABELE, H., BRUCKER, S. Y. & 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.

- BRAR, H. S. & RUTHERFORD, S. E. 1988. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol*, 12, 2-10.
- CAMPBELL, S. & THOMS, A. 1977. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 84, 165-74.
- CHEN, J., GONG, X., CHEN, P., LUO, K. & ZHANG, X. 2016. Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16, 225.
- CONSTANTINESCU, V., MATEI, D., COSTACHE, V., CUCIUREANU, D. & ARSENESCU-GEORGESCU, C. 2018. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*, 52, 194-206.
- DAHL, L. B., KAARESEN, P. I., TUNBY, J., HANDEGARD, B. H., KVERNMO, S. & RONNING, J. A. 2006. Emotional, behavioral, social, and academic outcomes in adolescents born with very low birth weight. *Pediatrics*, 118, e449-59.
- DAVID, M., HIRSCH, M., KARIN, J., TOLEDO, E. & AKSELROD, S. 2007. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol* (1985), 102, 1057-64.
- DUBOSE, T. J. 1990. Embryonic Heart Rate and Age. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 6(3), 151-157.
- ERHARHAGHEN, J., BARTZ, M., DI GIOVANNI, S., MELMS, A., HAARMEIER, T. & SIEVERDING, L. 2011. An unusual location of deep venous thrombosis associated with ischemic stroke and persistent foramen ovale. *Case Rep Neurol*, 3, 160-4.
- ERNST, S. A., REESKE, A., SPALLEK, J., PETERSEN, K., BRAND, T. & ZEEB, H. 2014. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, 371.
- FAHLKE, C., LINKE, W., RAßLER, B. & WIESNER, R. 2015. *Taschenatlas Physiologie*, Elsevier.
- FATTAL-VALEVSKI, A., TOLEDANO-ALHADEF, H., LEITNER, Y., GEVA, R., ESHEL, R. & HAREL, S. 2009. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol*, 24, 846-51.
- GALLAND, B. C., TAYLOR, B. J., BOLTON, D. P. & SAYERS, R. M. 2006. Heart rate variability and cardiac reflexes in small for gestational age infants. *J Appl Physiol* (1985), 100, 933-9.
- GATFORD, K. L., SIMMONS, R. A., DE BLASIO, M. J., ROBINSON, J. S. & OWENS, J. A. 2010. Review: Placental programming of postnatal diabetes and impaired insulin action after IUGR. *Placenta*, 31 Suppl, S60-5.
- GOLDENBERG, R. L. & CLIVER, S. P. 1997. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol*, 40, 704-14.
- GOVINDAN, R. B., VAIRAVAN, S., ULUSAR, U. D., WILSON, J. D., MCKELVEY, S. S., PREISL, H. & ESWARAN, H. 2011. A novel approach to track fetal movement using multi-sensor magnetocardiographic recordings. *Ann Biomed Eng*, 39, 964-72.
- GROOM, K. M. & DAVID, A. L. 2018. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 218, S829-S840.
- GULMEZOGLU, M., DE ONIS, M. & VILLAR, J. 1997. Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired fetal growth. *Obstet Gynecol Surv*, 52, 139-49.
- HADLOCK, F. P., DETER, R. L., HARRIST, R. B., ROECKER, E. & PARK, S. K. 1983. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol*, 141, 979-84.
- HADLOCK, F. P., HARRIST, R. B. & MARTINEZ-POYER, J. 1991. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*, 181, 129-33.

- HERZOG, E. M., EGGINK, A. J., REIJNIERSE, A., KERKHOF, M. A., DE KRIJGER, R. R., ROKS, A. J., REISS, I. K., NIGG, A. L., EILERS, P. H., STEEGERS, E. A. & STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. 2017. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. *Placenta*, 49, 72-79.
- HOYER, D., KOWALSKI, E. M., SCHMIDT, A., TETSCHKE, F., NOWACK, S., RUDOLPH, A., WALLWITZ, U., KYNASS, I., BODE, F., TEGTMEYER, J., KUMM, K., MORARU, L., GOTZ, T., HAUEISEN, J., WITTE, O. W., SCHLEUSSNER, E. & SCHNEIDER, U. 2014. Fetal autonomic brain age scores, segmented heart rate variability analysis, and traditional short term variability. *Front Hum Neurosci*, 8, 948.
- HOYER, D., SCHNEIDER, U., KOWALSKI, E. M., SCHMIDT, A., WITTE, O. W., SCHLEUSSNER, E., HATZMANN, W., GRONEMEYER, D. H. & VAN LEEUWEN, P. 2015. Validation of functional fetal autonomic brain age score fABAS in 5 min short recordings. *Physiol Meas*, 36, 2369-78.
- HOYER, D., TETSCHKE, F., JAEKEL, S., NOWACK, S., WITTE, O. W., SCHLEUSSNER, E. & SCHNEIDER, U. 2013. Fetal functional brain age assessed from universal developmental indices obtained from neuro-vegetative activity patterns. *PLoS One*, 8, e74431.
- HOYER, D., ZEBROWSKI, J., CYSARZ, D., GONCALVES, H., PYTLIK, A., AMORIM-COSTA, C., BERNARDES, J., AYRES-DE-CAMPOS, D., WITTE, O. W., SCHLEUSSNER, E., STROUX, L., REDMAN, C., GEORGIEVA, A., PAYNE, S., CLIFFORD, G., SIGNORINI, M. G., MAGENES, G., ANDREOTTI, F., MALBERG, H., ZAUNSEDER, S., LAKHNO, I. & SCHNEIDER, U. 2017. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas*, 38, R61-R88.
- IMDAD, A., YAKOOB, M. Y., SIDDIQUI, S. & BHUTTA, Z. A. 2011. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths. *BMC Public Health*, 11 Suppl 3, S1.
- JAHN, A., RAZUM, O. & BERLE, P. 1998. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77(6), 643-648.
- KIEFER-SCHMIDT, I., LIM, M., WACKER-GUSSMANN, A., ORTIZ, E., ABELE, H., KAGAN, K. O., KAULITZ, R., WALLWIENER, D. & PREISSL, H. 2012. Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis. *J Perinat Med*, 40, 277-86.
- KIEFER-SCHMIDT, I., RAUFER, J., BRANDLE, J., MUNSSINGER, J., ABELE, H., WALLWIENER, D., ESWARAN, H. & PREISSL, H. 2013. Is there a relationship between fetal brain function and the fetal behavioral state? A fetal MEG-study. *J Perinat Med*, 41, 605-12.
- KOTINI, A., ANNINOS, P., ADAMOPOULOS, A., AVGIDOU, K., GALAZIOS, G. & ANASTASIADIS, P. 2001. Linear analysis of fetal magnetocardiogram recordings in normal pregnancies at various gestational ages. *J Obstet Gynaecol*, 21, 154-7.
- LANGE, S., VAN LEEUWEN, P., SCHNEIDER, U., FRANK, B., HOYER, D., GEUE, D. & GRONEMEYER, D. 2009. Heart rate features in fetal behavioural states. *Early Hum Dev*, 85, 131-5.
- LESTOU, V. S. & KALOUSEK, D. K. 1998. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 79, F223-6.
- LIN, C. C., SU, S. J. & RIVER, L. P. 1991. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, 164, 1535-41; discussion 1541-2.
- LOWERY, C. L., CAMPBELL, J. Q., WILSON, J. D., MURPHY, P., PREISSL, H., MALAK, S. F. & ESWARAN, H. 2003. Noninvasive antepartum recording of fetal S-T segment with a newly developed 151-channel magnetic sensor system. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1491-6; discussion 1496-7.



- MACIEJEWSKI, E., HAMON, I., FRESSON, J. & HASCOET, J. M. 2016. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *J Perinatol*, 36, 670-5.
- MALIK, M. 1996. Heart Rate Variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1(2), 151-181.
- MANDRUZZATO, G., ANTSAKLIS, A., BOTET, F., CHERVENAK, F. A., FIGUERAS, F., GRUNEBAUM, A., PUERTO, B., SKUPSKI, D., STANOJEVIC, M. & WAPM 2008. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*, 36, 277-81.
- MAT HUSIN, H., SCHLEGER, F., BAUER, I., KIEFER-SCHMIDT, I., WEISS, M., FEHLERT, E., BRUCKER, S., KAGAN, K. O., PAULUSCHKE-FRÖHLICH, J., ESWARAN, H., HÄRING, H., FRITSCH, A. & PREISSL, H. 2018. Effect of maternal weight, weight gain and metabolism on fetal heart rate and variability. *Manuscript submitted for publication*.
- MCCOWAN, L. M., FIGUERAS, F. & ANDERSON, N. H. 2018. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*, 218, S855-S868.
- MILITELLO, M., PAPPALARDO, E. M., ERMITO, S., DINATALE, A., CAVALIERE, A. & CARRARA, S. 2009. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med*, 3, 6-9.
- MORIN, E. C., SCHLEGER, F., PREISSL, H., BRAENDLE, J., ESWARAN, H., ABELE, H., BRUCKER, S. & KIEFER-SCHMIDT, I. 2015. Functional brain development in growth-restricted and constitutionally small fetuses: a fetal magnetoencephalography case-control study. *BJOG*, 122, 1184-90.
- NARDOZZA, L. M., ARAUJO JUNIOR, E., BARBOSA, M. M., CAETANO, A. C., LEE, D. J. & MORON, A. F. 2012. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*, 286, 1-13.
- NAWATHE, A. & DAVID, A. L. 2018. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
- NIJHUIS, I. J., TEN HOF, J., MULDER, E. J., NIJHUIS, J. G., NARAYAN, H., TAYLOR, D. J. & VISSER, G. H. 2000. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 89, 27-33.
- NIJHUIS, I. J., TEN HOF, J., NIJHUIS, J. G., MULDER, E. J., NARAYAN, H., TAYLOR, D. J. & VISSER, G. H. 1999. Temporal organization of fetal behavior from 24-weeks gestation onwards in normal and complicated pregnancies. *Dev Psychobiol*, 34, 257-68.
- 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, 177-95.
- ODIBO, A. O., GOETZINGER, K. R., CAHILL, A. G., ODIBO, L. & MACONES, G. A. 2014. Combined sonographic testing index and prediction of adverse outcome in preterm fetal growth restriction. *Am J Perinatol*, 31, 139-44.
- OTT, W. J. 2000. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 19, 661-5; quiz 667.
- OTT, W. J. 2002. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. *Am J Perinatol*, 19, 133-7.
- OTT, W. J. 2012. Development of a fetal risk assessment score for the prediction of neonatal outcome in the growth-restricted fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25, 1941-4.
- PALLOTTO, E. K. & KILBRIDE, H. W. 2006. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49, 257-69.
- PELEG, D., KENNEDY, C. M. & HUNTER, S. K. 1998. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician*, 58, 453-60, 466-7.
- PILLAI, M. & JAMES, D. 1990. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 76, 812-6.
- PRASAD, S. R., MOHAN, M., KUMAR, A. & KAPANI, V. 1989. Ponderal index as a marker of intrauterine growth. *Indian J Med Res*, 90, 442-7.

- PREISSL, H., LOWERY, C. L. & ESWARAN, H. 2005. Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *Int Rev Neurobiol*, 68, 1-23.
- RIEDER, N. K. & TÜBINGEN, E. K. U. T. 2017. *Auditorisch und visuell evozierte Hirnpotentiale zur Hirnfunktionsdiagnostik bei wachstumsretardierten Feten (IUGR) und "small for gestational age"- Feten (SGA)*, Tübingen.
- ROMANINI, C. & RIZZO, G. 1995. Fetal behaviour in normal and compromised fetuses. An overview. *Early Hum Dev*, 43, 117-31.
- ROSENBERG, A. 2008. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*, 32, 219-24.
- ROWLANDS, D. J. & VYAS, S. K. 1995. Longitudinal study of fetal middle cerebral artery flow velocity waveforms preceding fetal death. *Br J Obstet Gynaecol*, 102, 888-90.
- SCHNEIDER, H., P., H. & SCHNEIDER, K.-T. M. 2016. *Die Geburtshilfe*, Berlin Heidelberg, Springer.
- SCHNEIDER, U., FIEDLER, A., LIEHR, M., KAHLER, C. & SCHLEUSSNER, E. 2006. Fetal heart rate variability in growth restricted fetuses. *Biomed Tech (Berl)*, 51, 248-50.
- SCHNEIDER, U., FRANK, B., FIEDLER, A., KAEHLER, C., HOYER, D., LIEHR, M., HAUEISEN, J. & SCHLEUSSNER, E. 2008. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, 36, 433-41.
- SCHNEIDER, U., GIESSLER, F., NOWAK, H., LOGEMANN, T., GRIMM, B., HAUEISEN, J. & SCHLEUSSNER, E. 2004. Fetal MCG and fetal MEG measurements with a 3-channel SQUID system. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2004, 65.
- SCHNEIDER, U., SCHLEUSSNER, E., FIEDLER, A., JAEKEL, S., LIEHR, M., HAUEISEN, J. & HOYER, D. 2009. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*, 30, 215-26.
- SCHOOTS, M. H., GORDIJJN, S. J., SCHERJON, S. A., VAN GOOR, H. & HILLEBRANDS, J. L. 2018. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*.
- SESSA, F., ANNA, V., MESSINA, G., CIBELLI, G., MONDA, V., MARSALA, G., RUBERTO, M., BIONDI, A., CASCIO, O., BERTOZZI, G., PISANELLI, D., MAGLIETTA, F., MESSINA, A., MOLLIKA, M. P. & SALERNO, M. 2018. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*, 10, 166-177.
- SHERIDAN, C. 2005. Intrauterine growth restriction--diagnosis and management. *Aust Fam Physician*, 34, 717-23.
- SMART, D., MITCHELL, S., WILMSHURST, P., TURNER, M. & BANHAM, N. 2015. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med*, 45, 129-31.
- SONANINI, A., STINGL, K., PREISSL, H., BRANDLE, J., HOOPMANN, M., KAGAN, O., WALLWIENER, D., ABELE, H. & KIEFER-SCHMIDT, I. 2014. Fetal behavioral states are stable over daytime - evidence by longitudinal and cross-sectional fetal biomagnetic recordings. *J Perinat Med*, 42, 307-14.
- SPENCER, R., AMBLER, G., BRODSZKI, J., DIEMERT, A., FIGUERAS, F., GRATACOS, E., HANSSON, S. R., HECHER, K., HUERTAS-CEBALLOS, A., MARLOW, N., MARSAL, K., MORSING, E., PEEBLES, D., ROSSI, C., SEBIRE, N. J., TIMMS, J. F., DAVID, A. L. & CONSORTIUM, E. 2017. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 43.
- SRIRAM, B., MENCER, M. A., MCKELVEY, S., SIEGEL, E. R., VAIRAVAN, S., WILSON, J. D., PREISSL, H., ESWARAN, H. & GOVINDAN, R. B. 2013. Differences in the sleep states of IUGR and low-risk fetuses: An MCG study. *Early Hum Dev*, 89, 815-9.

- SWAMY, R. S., MCCONACHIE, H., NG, J., RANKIN, J., KORADA, M., STURGISS, S. & EMBLETON, N. D. 2018. Cognitive outcome in childhood of birth weight discordant monozygotic twins: the long-term effects of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*
- VAN LEEUWEN, P., LANGE, S., BETTERMANN, H., GRONEMEYER, D. & HATZMANN, W. 1999. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev*, 54, 259-69.
- VARNIER, N., BROWN, M. A., REYNOLDS, M., PETTIT, F., DAVIS, G., MANGOS, G. & HENRY, A. 2018. Indications for delivery in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 11, 12-17.
- VAYSSIERE, C., SENTILHES, L., EGO, A., BERNARD, C., CAMBOURIEU, D., FLAMANT, C., GASCOIN, G., GAUDINEAU, A., GRANGE, G., HOUFFLIN-DEBARGE, V., LANGER, B., MALAN, V., MARCORELLES, P., NIZARD, J., PERROTIN, F., SALOMON, L., SENAT, M. V., SERRY, A., TESSIER, V., TRUFFERT, P., TSATSARIS, V., ARNAUD, C. & CARBONNE, B. 2015. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 193, 10-8.
- VRBA, J., MCCUBBIN, J., GOVINDAN, R. B., VAIRAVAN, S., MURPHY, P., PREISSEL, H., LOWERY, C. L. & ESWARAN, H. 2012. Removal of interference from fetal MEG by frequency dependent subtraction. *Neuroimage*, 59, 2475-84.
- WESSEL, N., VOSS, A., MALBERG, H., ZIEHMANN, C., VOSS, H. U., SCHIRDEWAN, A., MEYERFELDT, U. & KURTHS, J. 2000. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11(3), 159-173.
- WILMSHURST, P. T. 2018. Migraine with aura and persistent foramen ovale. *Eye (Lond)*, 32, 184-188.
- WILSON, J. D., ADAMS, A. J., MURPHY, P., ESWARAN, H. & PREISSEL, H. 2009. Design of a light stimulator for fetal and neonatal magnetoencephalography. *Physiol Meas*, 30, N1-10.
- WILSON, J. D., GOVINDAN, R. B., HATTON, J. O., LOWERY, C. L. & PREISSEL, H. 2008. Integrated approach for fetal QRS detection. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55, 2190-7.
- WOLLMANN, H. A. 1998. Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 146, 714-726.
- YU, L., TANG, M., FAN, X. H., DU, H. M., TANG, H., CHEN, P., XING, S. L., SU, C. H. & CHEN, D. J. 2017. [Analysis of 2 204 stillbirths in 11 hospitals of Guangdong province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 52, 805-810.
- ZHURAVLEV, Y., RASSI, D., MISHIN, A. & EMERY, S. 2002. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev*. 2002 Jan;66(1):1-10.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde im fMEG-Zentrum der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran, leitender Oberarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. med. Isabelle Kiefer-Schmidt, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe und ärztliche Studienleitung am fMEG- Zentrum, in Zusammenarbeit mit dem fMEG-Zentrum.

Messungen für diese und Messungen für folgende Studien wurden in Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des fMEG-Zentrums, u.a. Frau Dr. med. Kiefer-Schmidt, Frau Dr. rer. nat. Schleger, Frau Dr. rer. nat. Mat Huzin und Frau Magdalene Weiß, Studienhebamme am fMEG-Zentrum, und von mir eigenständig durchgeführt.

Sämtliche Messauswertungen und die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, unter Anleitung von Frau Dr. med. Kiefer-Schmidt, Frau Dr. rer. nat. Schleger und Frau Dr. rer. nat. Mat Huzin, durch mich.

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

Tübingen, den

Tabea Yvonne Fehling

## 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 Studienprotokoll

### 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)			

**Dokumentationsbogen Untersuchung:**

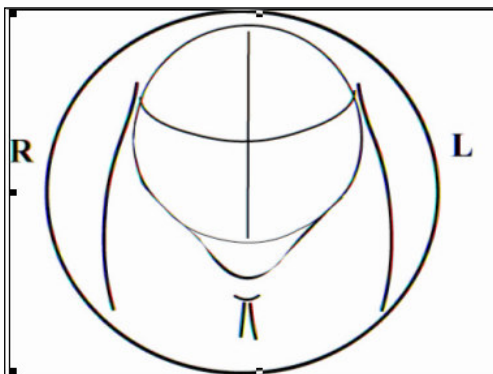
Pat.ID: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**1. CTG vor Messung: (20 min)**

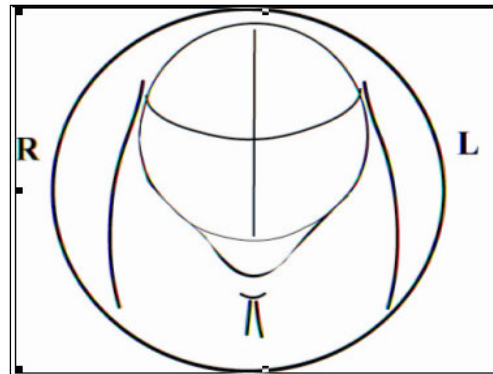
Baseline	Fluktuation	Oszillation	Fetale Bewegung	Score
spm		spm		
WT	Blutdruck Puls	O <sub>2</sub> -Sättigung	Besonderheit	
/30 min				

<b>Vor Messung</b>	<b>Nach Messung</b>
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:**



**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 Lokalisierung: _____ Vorher: _____ / _____ / _____ Messung: _____ Nachher: _____ / _____ / _____		Sensorendifferenz während
Bewegt in Trial: Gesprochen in Trial: Bemerkungen:		Sensorendifferenz während

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

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



**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 Lokalisierung: _____ Vorher: _____ / _____ / _____ Messung: _____ Nachher: _____ / _____ / _____		Sensorendifferenz während  Sensorendifferenz während
Bewegt in Trial: Gesprochen in Trial: Bemerkungen:		

Sitzhöhe:

Normale Messung : Ja / Nein \_\_\_\_\_

Abgebrochen wegen:

### 8.3 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									
<b>Sonstiges:</b>									

#### 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!**

## 9. Tabellenanhang

### Zu 3.2.1.2

#### Frühe IUGRs und IUGR-Cs

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>IUGR</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	428,206	7,830	140,426	4,362
Minimum	414,790	5,170	134,360	3,300
Maximum	447,130	10,560	144,710	6,800
Standardabweichung	12,826	2,228	4,127	1,470
<b>IUGR-C</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	419,126	6,954	143,820	3,862
Minimum	380,840	5,020	134,350	3,260
Maximum	447,070	10,630	157,670	4,350
Standardabweichung	25,623	2,264	8,996	0,418

Tabelle X1: HRV-Parameter des Zeitbereichs früher IUGRs und IUGR-Cs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>IUGR</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	18,392	4,863	0,809	0,191	4,461
Minimum	11,319	2,014	0,727	0,148	2,658
Maximum	28,771	10,826	0,852	0,273	5,736
Standardabweichung	7,337	3,603	0,049	0,049	1,188
<b>IUGR-C</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	18,631	4,043	0,797	0,203	6,200
Minimum	2,626	1,472	0,641	0,057	1,785
Maximum	34,102	10,434	0,943	0,359	16,447
Standardabweichung	12,006	3,720	0,112	0,112	5,917

Tabelle X2: HRV-Parameter des Frequenzbereichs früher IUGRs und IUGR-Cs

HRV-Parameter	IUGR/IUGR-C normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,540	p=0,618
SDNN	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,906	p=0,416
HR	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,589	p=0,588
RMSSD	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,752	p=0,494
LF	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,034	p=0,974
HF	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,302	p=0,778
LF_n	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,270	p=0,801
HF_n	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,270	p=0,801
LF/HF	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,643	p=0,555

Tabelle X3: Vergleich der HRV-Parameter zwischen frühen IUGRs und IUGR-Cs

### Späte IUGRs und IUGR-Cs

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>IUGR</b>				
N=	8	8	8	8
Mittelwert	441,404	9,639	136,536	6,736
Minimum	415,860	5,100	126,960	2,690
Maximum	473,140	14,350	144,890	10,800
Standardabweichung	21,375	2,832	6,564	3,109
<b>IUGR-C</b>				
N=	8	8	8	8
Mittelwert	429,150	10,384	140,468	5,889
Minimum	412,220	4,420	127,080	3,190
Maximum	473,000	18,630	145,650	10,230
Standardabweichung	19,338	4,461	5,933	2,390

Tabelle X4: HRV-Parameter des Zeitbereichs später IUGRs und IUGR-Cs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>IUGR</b>					
N=	8	8	8	8	8
Mittelwert	27,381	11,538	0,740	0,260	4,618
Minimum	4,025	1,047	0,516	0,060	1,065
Maximum	45,967	35,341	0,940	0,484	15,786
Standardabweichung	14,290	11,403	0,135	0,135	4,782
<b>IUGR-C</b>					
N=	8	8	8	8	8
Mittelwert	32,767	8,312	0,771	0,229	6,732
Minimum	7,554	1,577	0,604	0,045	1,524
Maximum	85,063	22,241	0,955	0,396	21,380
Standardabweichung	26,037	7,714	0,140	0,140	7,263

Tabelle X5: HRV-Parameter des Frequenzbereichs später IUGRs und IUGR-Cs

HRV-Parameter	IUGR/IUGR-C normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja/Nein	Wilcoxon	z=-1,120	p=0,263
SDNN	Ja/Ja	t-Test	t(7)=-0,530	p=0,612
HR	Ja/Nein	Wilcoxon	z=-1,120	p=0,263
RMSSD	Ja/Ja	t-Test	t(7)=0,594	p=0,571
LF	Ja/Ja	t-Test	t(7)=-0,699	p=0,507
HF	Ja/Nein	Wilcoxon	z=-1,120	p=0,263
LF_n	Ja/Ja	t-Test	t(7)=-0,428	p=0,681
HF_n	Ja/Ja	t-Test	t(7)=0,428	p=0,681
LF/HF	Nein/Ja	Wilcoxon	z=-0,840	p=0,401

Tabelle X6: Vergleich der HRV-Parameter zwischen späten IUGRs und IUGR-Cs

### Zu 3.2.1.3

#### Frühe SGAs und SGA-Cs

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>SGA</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	432,086	10,080	139,422	5,228
Minimum	405,840	6,500	128,660	2,490
Maximum	466,660	14,820	148,140	10,540
Standardabweichung	21,946	3,600	6,995	3,190
<b>SGA-C</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	413,930	9,628	145,698	4,536
Minimum	387,820	5,280	136,740	2,790
Maximum	438,960	15,990	155,000	6,630
Standardabweichung	20,133	4,807	7,317	1,866

Tabelle X7: HRV-Parameter des Zeitbereichs früher SGAs und SGA-Cs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>SGA</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	29,109	7,914	0,839	0,161	6,782
Minimum	9,083	1,066	0,661	0,093	1,948
Maximum	55,542	28,515	0,907	0,339	9,771
Standardabweichung	20,181	11,609	0,103	0,103	3,209
<b>SGA-C</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	38,154	5,030	0,874	0,126	7,715
Minimum	11,573	2,102	0,842	0,076	5,335
Maximum	79,698	9,585	0,924	0,158	12,221
Standardabweichung	28,163	3,543	0,038	0,038	3,129

Tabelle X8: HRV-Parameter des Frequenzbereichs frühen SGAs und SGA-Cs

HRV-Parameter	SGA/SGA-C normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja/Ja	t-Test	t(4)=1,693	p=0,166
SDNN	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,394	p=0,713
HR	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-1,659	p=0,173
RMSSD	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,802	p=0,468
LF	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-1,242	p=0,282
HF	Nein/Ja	Wilcoxon	z=-0,405	p=0,686
LF_n	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,880	p=0,429
HF_n	Ja/Ja	t-Test	t(4)=0,880	p=0,429
LF/HF	Ja/Ja	t-Test	t(4)=-0,640	p=0,557

Tabelle X9: Vergleich der HRV-Parameter zwischen frühen SGAs und SGA-Cs

### Späte SGAs und SGA-Cs

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>SGA</b>				
N=	16	16	16	16
Mittelwert	433,347	10,364	139,281	6,117
Minimum	404,420	6,190	122,870	3,130
Maximum	488,940	17,580	148,770	10,110
Standardabweichung	26,231	3,044	8,248	1,814
<b>SGA-C</b>				
N=	16	16	16	16
Mittelwert	424,723	10,449	142,209	5,857
Minimum	364,470	5,680	126,750	2,920
Maximum	474,830	18,790	164,810	10,960
Standardabweichung	23,841	3,739	8,271	2,301

Tabelle X10: HRV-Parameter des Zeitbereichs später SGAs und SGA-Cs



	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>SGA</b>					
N=	16	16	16	16	16
Mittelwert	43,221	8,066	0,791	0,209	5,922
Minimum	10,294	2,239	0,521	0,054	1,090
Maximum	161,402	16,583	0,946	0,479	17,595
Standardabweichung	41,809	3,891	0,128	0,128	4,680
<b>SGA-C</b>					
N=	16	16	16	16	16
Mittelwert	35,125	8,103	0,787	0,213	5,177
Minimum	6,006	2,175	0,645	0,053	1,816
Maximum	89,410	25,418	0,947	0,355	17,937
Standardabweichung	24,067	6,584	0,097	0,097	4,209

Tabelle X11: HRV-Parameter des Frequenzbereichs später SGAs und SGA-Cs

HRV-Parameter	SGA/SGA-C normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja/Ja	t-Test	t(15)=0,924	p=0,370
SDNN	Ja/Ja	t-Test	t(15)=-0,089	p=0,930
HR	Ja/Ja	t-Test	t(15)=-0,940	p=0,362
RMSSD	Ja/Ja	t-Test	t(15)=0,420	p=0,680
LF	Nein/Ja	Wilcoxon	z=-0,362	p=0,717
HF	Ja/Nein	Wilcoxon	z=-0,724	p=0,469
LF_n	Nein/Ja	Wilcoxon	z=-0,426	p=0,670
HF_n	Nein/Ja	Wilcoxon	z=-0,426	p=0,670
LF/HF	Nein/Nein	Wilcoxon	z=-0,414	p=0,679

Tabelle X12: Vergleich der HRV-Parameter zwischen späten SGAs und SGA-Cs

### Zu 3.2.2.1

#### Gesamaltersgruppen

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>Kontrollen</b>				
N=	67	67	67	67
Mittelwert	425,123	9,609	141,850	5,421
Minimum	374,480	4,120	128,480	2,190
Maximum	469,270	25,480	160,320	18,790
Standardabweichung	21,514	4,191	7,224	2,756
<b>IUGRs</b>				
N=	12	12	12	12
Mittelwert	434,653	8,971	138,566	6,198
Minimum	414,790	5,100	126,960	2,690
Maximum	473,140	13,550	144,890	13,960
Standardabweichung	18,575	2,641	5,721	3,491
<b>SGAs</b>				
N=	21	21	21	21
Mittelwert	428,852	10,034	140,800	5,553
Minimum	376,840	5,450	122,870	2,490
Maximum	488,940	17,580	160,010	10,540
Standardabweichung	27,300	3,335	8,881	1,959

Tabelle X13: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Zeitbereichs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>Kontrollen</b>					
N=	67	67	67	67	67
Mittelwert	33,385	7,960	0,803	0,197	5,898
Minimum	2,626	0,863	0,492	0,030	0,968
Maximum	224,184	115,523	0,970	0,508	32,316
Standardabweichung	34,921	14,667	0,103	0,103	4,823

<b>IUGRs</b>					
N=	12	12	12	12	12
Mittelwert	22,775	12,050	0,730	0,270	4,320
Minimum	4,025	1,047	0,358	0,060	0,558
Maximum	42,935	50,590	0,940	0,642	15,786
Standardabweichung	11,260	15,338	0,163	0,163	3,995
<b>SGAs</b>					
N=	21	21	21	21	21
Mittelwert	39,656	7,160	0,809	0,191	7,027
Minimum	4,174	1,066	0,417	0,052	0,715
Maximum	161,402	28,515	0,948	0,583	18,254
Standardabweichung	38,110	5,965	0,135	0,135	5,265

Tabelle X14: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Frequenzbereichs

<b>HRV-Parameter</b>	<b>Test</b>	<b>Testergebnis</b>	<b>Unterschied signifikant?</b>
<b>RR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,650	p=0,438
<b>SDNN</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,101	p=0,577
<b>HR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,973	p=0,373
<b>RMSSD</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,870	p=0,647
<b>LF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,296	p=0,523
<b>HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,080	p=0,583
<b>LF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,383	p=0,184
<b>HF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,383	p=0,184
<b>LF/HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,382	p=0,184

Tabelle X15: Vergleich der HRV-Parameter zwischen Gesamt-Kontrollen und -IUGRs und -SGAs ohne MWDH

### Zu 3.2.2.2

#### Frühe Gesamtgruppen

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>Kontrollen-früh</b>				
N=	39	39	39	39
Mittelwert	426,578	9,855	141,356	5,451
Minimum	380,840	4,630	128,480	2,330
Maximum	469,270	25,480	157,670	18,790
Standardabweichung	20,882	4,484	7,038	3,109
<b>IUGRs-früh</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	428,206	7,830	140,426	4,362
Minimum	414,790	5,170	134,360	3,300
Maximum	447,130	10,560	144,710	6,680
Standardabweichung	12,826	2,228	4,127	1,470
<b>SGAs-früh</b>				
N=	7	7	7	7
Mittelwert	429,366	8,431	140,246	4,823
Minimum	405,840	5,450	128,660	2,490
Maximum	466,660	14,820	148,140	10,540
Standardabweichung	21,284	3,285	6,815	2,801

Tabelle X16: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Zeitbereichs in frühen Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>Kontrollen-früh</b>					
N=	39	39	39	39	39
Mittelwert	36,023	8,899	0,821	0,179	6,300
Minimum	2,626	0,863	0,587	0,030	1,420
Maximum	224,184	115,523	0,970	0,413	32,316
Standardabweichung	40,751	18,750	0,087	0,087	5,092

<b>IUGRs-früh</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	18,392	4,863	0,809	0,191	4,461
Minimum	11,319	2,014	0,727	0,148	2,658
Maximum	28,771	10,826	0,852	0,273	5,736
Standardabweichung	7,337	3,603	0,049	0,049	1,188
<b>SGAs-früh</b>					
N=	7	7	7	7	7
Mittelwert	22,166	6,848	0,780	0,220	6,855
Minimum	4,174	1,066	0,417	0,052	0,715
Maximum	55,542	28,515	0,948	0,583	18,254
Standardabweichung	17,263	9,770	0,185	0,185	5,969

Tabelle X17: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Frequenzbereichs in frühen Schwangerschaftswochen

<b>HRV-Parameter</b>	<b>Test</b>	<b>Testergebnis</b>	<b>Unterschied signifikant?</b>
<b>RR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,007	p=0,996
<b>SDNN</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,060	p=0,588
<b>HR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,025	p=0,987
<b>RMSSD</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,885	p=0,642
<b>LF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=1,603	p=0,449
<b>HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,465	p=0,793
<b>LF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,629	p=0,730
<b>HF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,629	p=0,730
<b>LF/HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=0,630	p=0,730

Tabelle X18: Vergleich der HRV-Parameter zwischen frühen Kontrollen und IUGRs und SGAs ohne MWDH

### Zu 3.2.2.3

#### Späte Gesamtgruppen

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>Kontrollen-spät</b>				
N=	28	28	28	28
Mittelwert	423,096	9,265	142,537	5,380
Minimum	374,480	4,120	129,360	2,190
Maximum	464,270	18,630	160,320	10,230
Standardabweichung	22,591	3,799	7,550	2,226
<b>IUGRs-spät</b>				
N=	7	7	7	7
Mittelwert	439,257	9,786	137,237	7,509
Minimum	415,860	5,100	126,960	2,690
Maximum	473,140	13,550	144,890	13,960
Standardabweichung	21,530	2,761	6,611	4,012
<b>SGAs-spät</b>				
N=	14	14	14	14
Mittelwert	428,596	10,836	141,071	5,918
Minimum	376,840	7,140	122,870	4,010
Maximum	488,940	17,580	160,010	8,740
Standardabweichung	30,611	3,171	9,983	1,361

Tabelle X19: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Zeitbereichs in späten Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>Kontrollen-spät</b>					
N=	28	28	28	28	28
Mittelwert	29,711	6,654	0,777	0,223	5,345
Minimum	3,149	0,984	0,492	0,045	0,968
Maximum	86,105	22,241	0,955	0,508	21,380
Standardabweichung	24,895	5,295	0,120	0,120	4,452

<b>IUGRs-spät</b>					
N=	7	7	7	7	7
Mittelwert	25,905	17,184	0,675	0,325	4,219
Minimum	4,025	1,047	0,358	0,060	0,558
Maximum	42,935	50,590	0,940	0,642	15,786
Standardabweichung	13,004	18,678	0,196	0,196	5,319
<b>SGAs-spät</b>					
N=	14	14	14	14	14
Mittelwert	48,400	7,316	0,824	0,176	7,113
Minimum	10,195	3,262	0,613	0,054	1,584
Maximum	161,402	12,959	0,946	0,387	17,595
Standardabweichung	43,010	3,258	0,107	0,107	5,116

Tabelle X20: Gesamtgruppenvergleich der HRV-Parameter des Frequenzbereichs in späten Schwangerschaftswochen

<b>HRV-Parameter</b>	<b>Test</b>	<b>Testergebnis</b>	<b>Unterschied signifikant?</b>
<b>RR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,321	p=0,190
<b>SDNN</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,141	p=0,208
<b>HR</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,373	p=0,185
<b>RMSSD</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=2,503	p=0,286
<b>LF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,303	p=0,192
<b>HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=2,735	p=0,255
<b>LF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,864	p=0,145
<b>HF_n</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,864	p=0,145
<b>LF/HF</b>	Kruskal-Wallis	Chi-Quadrat(2)=3,890	p=0,143

Tabelle X21: Vergleich der HRV-Parameter zwischen späten Kontrollen und IUGRs und SGAs ohne MWDH

### Zu 3.2.3.1

#### Gesamtkontrollen ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	13	13	13	13
Mittelwert	421,223	6,308	143,117	3,532
Minimum	374,480	4,120	131,930	2,190
Maximum	455,070	12,290	160,320	6,210
Standardabweichung	25,865	2,098	9,030	1,246
<b>aktiv</b>				
N=	37	37	37	37
Mittelwert	424,859	10,924	141,961	6,216
Minimum	387,820	5,440	130,690	3,120
Maximum	460,260	25,480	155,000	18,790
Standardabweichung	19,915	3,996	6,634	2,853

Tabelle X22: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver Kontrollen in allen Gestationsaltern

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	13	13	13	13	13
Mittelwert	14,580	3,404	0,789	0,211	5,068
Minimum	2,626	0,884	0,606	0,081	1,536
Maximum	39,485	10,434	0,919	0,394	11,418
Standardabweichung	12,486	3,031	0,107	0,107	3,133
<b>aktiv</b>					
N=	37	37	37	37	37
Mittelwert	38,086	10,140	0,801	0,199	5,681
Minimum	6,418	0,863	0,587	0,030	1,420
Maximum	224,184	115,523	0,970	0,413	32,316
Standardabweichung	36,993	18,415	0,092	0,092	5,278

Tabelle X23: HRV-Parameter des Frequenzbereichs aktiver und passiver Kontrollen in allen Gestationsaltern



HRV-Parameter	Kontrolle alle GAS normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(48)=-0,523	p=0,603
SDNN	Nein	Mann-Whitney-U	z=-4,236	<b>p=0,000</b>
HR	Ja	t-Test	t(48)=0,491	p=0,626
RMSSD	Nein	Mann-Whitney-U	z=-3,904	<b>p=0,000</b>
LF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-3,240	<b>p=0,001</b>
HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-3,130	<b>p=0,002</b>
LF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,166	p=0,868
HF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,166	p=0,868
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,144	p=0,868

Tabelle X24: Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Kontrollen in allen Gestationsaltern

### Frühe Gesamtkontrollen ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	7	7	7	7
Mittelwert	422,810	5,939	142,536	3,334
Minimum	380,840	4,630	132,950	2,330
Maximum	452,010	7,840	157,670	4,350
Standardabweichung	25,652	1,259	8,872	0,794
<b>aktiv</b>				
N=	22	22	22	22
Mittelwert	425,355	11,276	141,783	6,133
Minimum	387,820	5,440	130,950	3,120
Maximum	460,260	25,480	155,000	18,790
Standardabweichung	19,213	4,570	6,506	3,262

Tabelle X25: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver Kontrollen in frühen Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	7	7	7	7	7
Mittelwert	14,665	3,538	0,783	0,217	4,132
Minimum	2,626	0,884	0,641	0,125	1,785
Maximum	34,102	10,434	0,875	0,359	7,006
Standardabweichung	13,271	3,350	0,079	0,079	1,783
<b>aktiv</b>					
N=	22	22	22	22	22
Mittelwert	40,116	11,116	0,811	0,190	6,333
Minimum	6,418	0,863	0,587	0,030	1,420
Maximum	224,184	115,523	0,970	0,413	32,316
Standardabweichung	45,439	23,555	0,093	0,093	6,374

Tabelle X26: HRV-Parameter des Frequenzbereichs passiver und aktiver Kontrollen in frühen SSWs

HRV-Parameter	Kontrolle früh normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(27)=-0,282	p=0,780
SDNN	Nein	Mann-Whitney-U	z=-3,415	<b>p=0,000</b>
HR	Ja	t-Test	t(27)=0,244	p=0,809
RMSSD	Nein	Mann-Whitney-U	z=-3,109	<b>p=0,001</b>
LF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,141	<b>p=0,032</b>
HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,039	<b>p=0,042</b>
LF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-1,071	p=0,304
HF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-1,071	p=0,304
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-1,070	p=0,304

Tabelle X27: Vergleich der HRV-Parameter zwischen passiven und aktiven Kontrollen in frühen SSWs

## Späte Gesamtkontrollen ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	6	6	6	6
Mittelwert	419,372	6,740	143,795	3,762
Minimum	374,480	4,120	131,930	2,190
Maximum	455,070	12,290	160,320	6,210
Standardabweichung	28,432	2,871	10,010	1,689
<b>aktiv</b>				
N=	15	15	15	15
Mittelwert	424,133	10,406	142,222	6,339
Minimum	397,360	6,660	130,690	3,220
Maximum	459,970	17,720	151,630	10,230
Standardabweichung	21,567	3,041	7,038	2,223

Tabelle X28: HRV-Parameter des Zeitbereichs in passiven und aktiven Stadien von Kontrollen in späten SSWs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	6	6	6	6	6
Mittelwert	14,481	3,248	0,797	0,203	6,161
Minimum	3,149	0,984	0,606	0,081	1,536
Maximum	39,485	7,467	0,919	0,394	11,418
Standardabweichung	12,758	2,919	0,142	0,142	4,133
<b>aktiv</b>					
N=	15	15	15	15	15
Mittelwert	35,110	8,709	0,786	0,214	4,725
Minimum	8,571	2,370	0,604	0,081	1,524
Maximum	71,492	22,241	0,919	0,396	11,320
Standardabweichung	20,149	6,003	0,091	0,091	3,005

Tabelle X29: HRV-Parameter des Frequenzbereichs in passiven und aktiven Stadien von Kontrollen in späten SSWs

HRV-Parameter	Kontrolle spät normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(19)=-0,418	p=0,680
SDNN	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,491	<b>p=0,011</b>
HR	Ja	t-Test	t(19)=0,411	p=0,686
RMSSD	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,180	<b>p=0,029</b>
LF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,258	<b>p=0,023</b>
HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-2,335	<b>p=0,018</b>
LF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,818	p=0,424
HF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,818	p=0,424
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,856	p=0,424

Tabelle X30: Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien von Kontrollen in späten SSWs

### Zu 3.2.3.2

#### Gesamt-IUGRs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	5	5	5	5
Mittelwert	427,484	6,738	140,596	3,964
Minimum	414,790	5,100	134,360	2,690
Maximum	447,130	9,670	144,710	6,800
Standardabweichung	13,253	1,864	4,231	1,624
<b>aktiv</b>				
N=	4	4	4	4
Mittelwert	425,445	9,553	141,465	5,565
Minimum	415,860	7,960	137,320	2,950
Maximum	437,630	10,830	144,890	7,440
Standardabweichung	9,030	1,374	3,129	2,143

Tabelle X31: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver IUGRs in allen Gestationsaltern

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	5	5	5	5	5
Mittelwert	14,862	4,134	0,787	0,213	4,110
Minimum	4,025	1,818	0,689	0,148	2,214
Maximum	28,771	10,826	0,852	0,311	5,736
Standardabweichung	9,336	3,814	0,073	0,073	1,568
<b>aktiv</b>					
N=	4	4	4	4	4
Mittelwert	22,548	7,415	0,780	0,220	6,129
Minimum	16,520	1,047	0,627	0,060	1,683
Maximum	28,749	13,811	0,940	0,373	15,786
Standardabweichung	5,034	5,446	0,129	0,129	6,507

Tabelle X32: HRV-Parameter des Frequenzbereichs aktiver und passiver IUGRs in allen Gestationsaltern

HRV-Parameter	IUGRs alle GAS normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(7)=0,261	p=0,801
SDNN	Ja	t-Test	t(7)=-2,510	<b>p=0,040</b>
HR	Ja	t-Test	t(7)=-0,341	p=0,743
RMSSD	Ja	t-Test	t(7)=-1,280	p=0,241
LF	Ja	t-Test	t(7)=-1,471	p=0,185
HF	Ja	t-Test	t(7)=-1,067	p=0,321
LF_n	Ja	t-Test	t(7)=0,094	p=0,928
HF_n	Ja	t-Test	t(7)=0,094	p=0,928
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,245	p=0,905

Tabelle X33: Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven IUGRs in allen Gestationsaltern

## Frühe Gesamt-IUGRs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	4	4	4	4
Mittelwert	429,390	7,148	139,998	4,283
Minimum	414,790	5,170	134,360	3,300
Maximum	447,130	9,670	144,710	6,800
Standardabweichung	14,491	1,875	4,635	1,685
<b>aktiv</b>				
N=	1	1	1	1
Wert	423,470	10,560	142,140	4,680

Tabelle X34: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver IUGRs in frühen Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	4	4	4	4	4
Mittelwert	17,571	4,713	0,811	0,189	4,585
Minimum	11,319	2,014	0,727	0,148	2,658
Maximum	28,771	10,826	0,852	0,273	5,736
Standardabweichung	8,203	4,142	0,057	0,057	1,335
<b>aktiv</b>					
N=	1	1	1	1	1
Wert	21,676	5,466	0,799	0,201	3,966

Tabelle X35: HRV-Parameter des Frequenzbereichs passiver und aktiver IUGRs in frühen Schwangerschaftswochen

HRV-Parameter	Kontrolle früh normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(3)=0,365	p=0,739
SDNN	Ja	t-Test	t(3)=-1,628	p=0,202
HR	Ja	t-Test	t(3)=-0,413	p=0,707
RMSSD	Ja	t-Test	t(3)=-0,211	p=0,846
LF	Ja	t-Test	t(3)=-0,488	p=0,685
HF	Ja	t-Test	t(3)=-0,163	p=0,881
LF_n	Ja	t-Test	t(3)=0,189	p=0,862
HF_n	Ja	t-Test	t(3)=-0,189	p=0,862
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,707	p=0,800

Tabelle X36: Vergleich der HRV-Parameter zwischen passiven und aktiven IUGRs in frühen Schwangerschaftswochen

### Späte Gesamt-IUGRs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	1	1	1	1
Mittelwert	419,860	5,100	142,990	2,690
<b>aktiv</b>				
N=	3	3	3	3
Mittelwert	426,103	9,217	141,240	5,860
Minimum	415,860	7,960	137,320	2,950
Maximum	437,630	10,830	144,890	7,440
Standardabweichung	10,942	1,468	3,792	2,523

Tabelle X37: HRV-Parameter des Zeitbereichs in passiven und aktiven Stadien von IUGRs in späten SSWs

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	1	1	1	1	1
Mittelwert	4,025	1,818	0,689	0,311	2,214
<b>aktiv</b>					
N=	3	3	3	3	3
Mittelwert	22,839	8,065	0,774	0,226	6,849
Minimum	16,520	1,047	0,627	0,060	1,683
Maximum	28,749	13,811	0,940	0,373	15,786
Standardabweichung	6,125	6,477	0,157	0,157	7,771

Tabelle X38: HRV-Parameter des Frequenzbereichs in passiven und aktiven Stadien von IUGRs in späten SSWs

HRV-Parameter	Kontrolle spät normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(2)=-0,494	p=0,670
SDNN	Ja	t-Test	t(2)=-2,429	p=0,136
HR	Ja	t-Test	t(2)=0,400	p=0,728
RMSSD	Ja	t-Test	t(2)=-1,088	p=0,390
LF	Ja	t-Test	t(2)=-2,660	p=0,117
HF	Ja	t-Test	t(2)=-0,835	p=0,491
LF_n	Ja	t-Test	t(2)=-0,846	p=0,686
HF_n	Ja	t-Test	t(2)=0,846	p=0,686
LF/HF	Nein	Mann-Whitney-U	z)=-0,447	p=1,000

Tabelle X39: Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven Stadien von IUGRs in späten SSWs



### Zu 3.2.3.3

#### Gesamt-SGAs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	3	3	3	3
Mittelwert	445,170	6,783	135,120	4,287
Minimum	422,220	5,450	128,660	2,490
Maximum	466,660	8,390	142,280	5,920
Standardabweichung	22,256	1,489	6,837	1,721
<b>aktiv</b>				
N=	13	13	13	13
Mittelwert	418,734	10,618	144,111	5,738
Minimum	376,840	6,500	128,850	3,100
Maximum	466,520	17,580	160,010	10,540
Standardabweichung	23,127	3,291	7,868	1,995

Tabelle X40: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver SGAs in allen Gestationsaltern

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	3	3	3	3	3
Mittelwert	12,703	4,306	0,707	0,293	4,798
Minimum	4,174	1,066	0,417	0,093	0,715
Maximum	23,517	6,016	0,907	0,583	9,771
Standardabweichung	9,872	2,807	0,257	0,257	4,593
<b>aktiv</b>					
N=	13	13	13	13	13
Mittelwert	37,777	7,842	0,808	0,192	5,965
Minimum	9,083	1,765	0,613	0,067	1,584
Maximum	123,545	28,515	0,933	0,387	14,030
Standardabweichung	30,816	6,939	0,110	0,110	3,899

Tabelle X41: HRV-Parameter des Frequenzbereichs aktiver und passiver SGAs in allen Gestationsaltern

HRV-Parameter	Kontrolle alle GAS normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(14)=1,794	p=0,094
SDNN	Ja	t-Test	t(14)=-1,933	p=0,074
HR	Ja	t-Test	t(14)=-1,816	p=0,091
RMSSD	Ja	t-Test	t(14)=-1,157	p=0,267
LF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-1,682	p=0,111
HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-1,009	p=0,364
LF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,605	p=0,611
HF_n	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,605	p=0,611
LF/HF	Ja	t-Test	t(14)=-0,455	p=0,656

Tabelle X42: Vergleich der HRV-Parameter zwischen aktiven und passiven SGAs in allen Gestationsaltern

### Frühe Gesamt-SGAs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>passiv</b>				
N=	3	3	3	3
Mittelwert	445,170	6,783	135,120	4,287
Minimum	422,220	5,450	128,660	2,490
Maximum	466,660	8,390	142,280	5,920
Standardabweichung	22,256	1,489	6,837	1,721
<b>aktiv</b>				
N=	3	3	3	3
Mittelwert	420,363	10,643	143,180	6,073
Minimum	405,840	6,500	140,270	3,100
Maximum	428,670	14,820	148,140	10,540
Standardabweichung	12,621	4,160	4,317	3,938

Tabelle X43: HRV-Parameter des Zeitbereichs passiver und aktiver SGAs in frühen Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>passiv</b>					
N=	3	3	3	3	3
Mittelwert	12,703	4,306	0,707	0,293	4,798
Minimum	4,174	1,066	0,417	0,093	0,715
Maximum	23,517	6,016	0,907	0,583	9,771
Standardabweichung	9,872	2,807	0,257	0,257	4,593
<b>aktiv</b>					
N=	3	3	3	3	3
Mittelwert	30,883	11,227	0,797	0,203	5,113
Minimum	9,083	1,765	0,661	0,108	1,948
Maximum	55,542	28,515	0,892	0,339	8,244
Standardabweichung	23,361	14,995	0,121	0,121	3,148

Tabelle X44: HRV-Parameter des Frequenzbereichs passiver und aktiver SGAs in frühen Schwangerschaftswochen

HRV-Parameter	Kontrolle früh normalverteilt?	Test	Testergebnis	Unterschied signifikant?
RR	Ja	t-Test	t(4)=1,679	p=0,168
SDNN	Ja	t-Test	t(4)=-1,513	p=0,205
HR	Ja	t-Test	t(4)=-1,727	p=0,159
RMSSD	Ja	t-Test	t(4)=-0,720	p=0,511
LF	Ja	Mann-Whitney-U	z=-1,091	p=0,400
HF	Nein	Mann-Whitney-U	z=-0,218	p=1,000
LF_n	Ja	Mann-Whitney-U	z=-0,218	p=1,000
HF_n	Ja	Mann-Whitney-U	z=-0,218	p=1,000
LF/HF	Ja	t-Test	t(4)=-0,098	p=0,927

Tabelle X45: Vergleich der HRV-Parameter zwischen passiven und aktiven SGAs in frühen Schwangerschaftswochen

Späte Gesamt-SGAs ohne MWDH und Stadienwechsel

	RR	SDNN	HR	RMSSD
<b>aktiv</b>				
N=	10	10	10	10
Mittelwert	418,245	10,611	144,390	5,637
Minimum	376,840	7,140	128,850	4,010
Maximum	466,520	17,580	160,010	8,740
Standardabweichung	26,011	3,255	8,833	1,345

Tabelle X46: HRV-Parameter des Zeitbereichs in aktiven Stadien von SGAs in späten Schwangerschaftswochen

	LF	HF	LF_n	HF_n	LF/HF
<b>aktiv</b>					
N=	10	10	10	10	10
Mittelwert	39,845	6,826	0,811	0,189	6,220
Minimum	10,195	3,262	0,613	0,067	1,584
Maximum	123,545	11,927	0,933	0,387	14,030
Standardabweichung	33,531	3,045	0,113	0,113	4,213

Tabelle X47: HRV-Parameter des Frequenzbereichs in aktiven Stadien von SGAs in späten Schwangerschaftswochen

## **10. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit am fMEG-Zentrum der Universität Tübingen.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Isabelle Kiefer-Schmidt danke ich herzlichst für die hervorragende Zusammenarbeit, die sehr engagierte und geduldige Betreuung während meiner Promotion und das von ihr entgegengebrachte Vertrauen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. rer. nat. Franziska Schleger, die meine Arbeit am fMEG-Zentrum von Anfang an begleitete und mich insbesondere bei der statistischen Auswertung hervorragend unterstützte.

Auch dem gesamten Team des fMEG-Zentrums, allen voran Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preissl, Frau Dr. rer. nat. Haliza Mat Huzin und Frau Magdalene Weiß, möchte ich meine große Dankbarkeit ausdrücken. Sie alle standen mir bei Fragen und Problemen stets mit Rat und Tat zur Seite und haben so den reibungslosen Ablauf meiner Promotion möglich gemacht.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Oma danke ich von ganzem Herzen für die liebevolle Unterstützung von nah und fern, zu jeder Zeit.