

**Longitudinalstudie zur normalen Entwicklung
autonomer Rhythmen im II. und III.
Schwangerschaftstrimester mittels
Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller Universität Jena**

Von Anja Rudolph

geboren am 23.06.1986 in Neuhaus am Rennweg

Gutachter

1. Prof. Dr. – Ing. habil. Dirk Hoyer
Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. Ekkehardt Schleußner
Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. rer. medic. Peter van Leeuwen
Grönemeyer Institut für MikroTherapie, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.07.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Das Autonome Nervensystem	10
2.2 Herzfrequenzvariabilität	12
2.2.1 Grundlagen	12
2.2.2 Analyse der HRV	13
2.3 Fetale Verhaltenszustände als Einflussfaktoren der HRV	18
2.4 Methoden zur Datengewinnung für die HRV- Analyse	21
2.4.1 CTG und fEKG	21
2.4.2 Fetale Magnetkardiographie	22
2.4.2.1 Allgemeines	22
2.4.2.2 Prinzip biomagnetischer Untersuchungen	22
3 Ziele	24
4 Materialien und Methoden	25
4.1 Studiengruppe	25
4.2 Studienaufbau	26
4.2.1 Längsschnitt	26
4.2.2 Querschnitt	27
4.3 Messtechnik	28
4.4 Untersuchungsablauf	29
4.5 Datenanalyse	30
4.5.1 Ermittlung fetaler RR Intervallfolgen	30
4.5.2 Stateklassifikation	31
4.5.3 Berechnung der HRV- Parameter	31
4.6 Statistik	32
5 Ergebnisse	34
5.1 Längsschnitt	34

5.1.1	Unabhängig vom Verhaltenszustand	34
5.1.2	HRV Parameter im Zeitbereich	34
5.1.2.1	HRV Parameter im Frequenzbereich.....	35
5.1.2.2	HRV Parameter im Informationsbereich	36
5.1.3	Aktiver Verhaltenszustand	37
5.1.3.1	HRV Parameter im Zeitbereich	37
5.1.3.2	HRV Parameter im Frequenzbereich.....	38
5.1.3.3	HRV Parameter im Informationsbereich	41
5.2	Vergleich Längsschnitt- und Querschnittstudie.....	43
5.2.1	Unabhängig vom Verhaltenszustand	43
5.2.2	Aktiver Verhaltenszustand	47
6	Diskussion	52
6.1	Diskussion geeigneter HRV-Parameter in der Längsschnittstudie.....	52
6.1.1	Diskussion der Parameter im Zeitbereich.....	52
6.1.2	Diskussion der Parameter im Frequenzbereich	54
6.1.3	Diskussion der Parameter im Informationsbereich	55
6.1.4	Zusammenfassende Wertung aller Parameter	57
6.2	Längsschnitt vs. Querschnitt.....	58
6.3	Methodenkritik	59
7	Schlussfolgerungen	62
8	Literatur- und Quellverzeichnis.....	64
9	Anhang.....	68
	Ehrenwörtliche Erklärung	74

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Generierung eines NN- Tachogramms (Esperer et al. 2003)	14
Abb. 2: Prinzip der HRV- Spektralanalyse (Esperer et al. 2003).....	15
Abb. 3: Einteilung von Parametern der HRV	18
Abb. 4: Repräsentative Beispiele einer NN-Intervallfolge im aktiven Verhaltenszustand in der 37. SSW (oben) und eines Übergangs vom ruhigen zum aktiven Verhaltenszustand in der 28. SSW (unten).....	20
Abb. 5: Probandin während einer Messung.....	30
Abb. 6: Signifikant veränderte HRV Parameter im Zeitbereich aus Tab.4: mHR und SDNN	35
Abb. 7: Signifikant veränderte HRV Parameter im Frequenzbereich aus Tab.5: TP und VLF	36
Abb. 8: Signifikant veränderte HRV Parameter im Informationsbereich aus Tab. 6: AIF_LF, AIF_HF und AIF_NN	37
Abb. 9: Signifikant veränderte HRV Parameter im Zeitbereich aus Tab.7: mHR, SDNN und RMSSD.....	38
Abb. 10: Signifikant veränderte HRV Parameter im Frequenzbereich aus Tab. 8: TP, VLF, LF, HF und VLF/HF	41
Abb. 11: Signifikant veränderte HRV Parameter im Informationsbereich aus Tab.9: AIF_TP, AIF_LF, AIF_125, AIF_long und AIF_NN.....	43
Abb. 12: Signifikante Veränderungen im Querschnitt im unselektierten Verhaltenszustand aus Tab.10: mHR, SDNN, SDNN/ RMSSD, TP, VLF, LF, HF AIF_VLF und AIF_LF	47
Abb. 13: Signifikante Veränderungen im Querschnitt im aktiven Verhaltenszustand aus Tab.11: mHR, SDNN, TP, VLF, AIF_HF	51

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Reifungsintervalle (RI) und Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Messpaare	27
Tab. 2: Verteilung der Datensätze in der Querschnittstudie über die ausgewählten Zeiträume	28
Tab. 3: verwendete HRV-Parameter	32
Tab. 4: Veränderung der HRV Parameter im Zeitbereich über verschiedene RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)	34
Tab. 5: Veränderung der HRV Parameter im Frequenzbereich über verschiedenen RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)	35
Tab. 6: Veränderung der HRV Parameter im Informationsbereich über verschiedenen RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)	36
Tab. 7: Veränderung der HRV Parameter im Zeitbereich über verschiedene RI (10min, aktiver Verhaltenszustand)	38
Tab. 8: Veränderung der HRV Parameter im Frequenzbereich über verschiedene RI (10 min, aktiver Verhaltenszustand)	39
Tab. 9: Veränderung der HRV Parameter im Informationsbereich über verschiedenen RI (10 min aktiver Verhaltenszustand)	42
Tab. 10: Vergleich Längsschnittstudie mit Querschnittstudie im unselektierten Verhaltenszustand (30 min)	45
Tab. 11: Vergleich Längsschnittstudie mit Querschnittstudie im aktiven Verhaltenszustand (10min)	49

Abkürzungsverzeichnis

AIF	autonomer Informationsfluss
ANS	autonomes Nervensystem
CTG	Kardiotokographie (engl. Cardiotocography)
EKG	Elektrokardiographie
fHR	fetale Herzfrequenz (engl. fetal Heart rate)
fHRP	fetale Herzfrequenzmuster (engl. fetal heart rate pattern)
fMKG	fetale Magnetokardiographie
GA	Gestationsalter
HF	hohe Frequenz (engl. high- frequency)
HR	Herzfrequenz (engl. heart rate)
HRV	Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability)
LF	niedrige Frequenz (engl. Low Frequency)
mHR	mittlere Herzfrequenz (engl. mean heart rate)
MSR	magnetisch abgeschirmte Messkammer (engl. Magnetically Shielded Room)
PSD	spektrale Leistungsdichte (engl. Power Spectral Density)
RI	Reifungsintervalle
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SQUID	Superconducting Quantum Interference Devices
TP	total power
VLF	sehr niedrige Frequenz (engl. Very Low Frequency)

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) spiegelt die wesentlich durch Sympathikus und Parasympathikus vermittelten neurovegetativen Regulationen wieder, die sich während der fetalen Entwicklung herausbilden. Die fetale HRV ist dabei vom Gestationsalter (GA) bzw. Reifestand sowie dem fetalen Verhaltenszustand abhängig. Die Analyse von Parametern der HRV hat sich in diversen postnatalen klinischen Fragestellungen als diagnostisches Kriterium etabliert und ist Gegenstand aktueller Forschung zur pränatalen Diagnostik.

Die fetale Magnetkardiographie (fMKG) gilt als die zuverlässigste Methode um bereits ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) elektrische Signale des fetalen Herzens erfassen zu können.

Fragestellung

Bisherige Studien befassten sich nahezu ausschließlich mit der HRV Analyse in Querschnittstudien. Dabei lag die untersuchte interindividuelle Variabilität der HRV Parameter in der Größenordnung reifungsbedingter Änderungen, wodurch die individuelle Einschätzung der Reifung wesentlich eingeschränkt war. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin zu prüfen, ob (1) Phasen autonomer Reifung, insbesondere der Entwicklungssprung am Übergang zum dritten Trimester, mit Hilfe geeigneter HRV Parameter genauer erfassbar sind, bzw. (2) ob ein longitudinales Studiendesign die präzisere Einschätzung der pränatalen Reifung ermöglicht.

Methodik

42 Feten, gesunde Einlinge mit unauffälligem perinatalem Outcome, wurden mittels fMKG über 30 min/Messung im Rahmen einer Längsschnittstudie untersucht. Die Aufnahme erfolgte mit einem Vektor-Magnetometer über eine Dauer von 30 min mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz. Nach der Detektion der fetalen Herzschläge wurden geeignete HRV Parameter im linearen Modell für Zeit- und Frequenzbereich sowie im nicht-linearen Modell im Informationsbereich berechnet. Zusätzlich zu den nicht nach Verhaltenszuständen selektierten 30 min Messintervallen wurden 10 min Intervalle im aktiven Verhaltenszustand selektiert und ausgewertet. Anschließend wurden die Ergebnisse der Längsschnittstudie

mit den Ergebnissen von 72 Probandinnen aus einer bestehenden Querschnittstudien-datenbank verglichen.

Ergebnisse

Alle HRV-Parameter zeigten im aktiven Verhaltenszustand stärkere reifungsbedingte Veränderungen als im unselektierten Verhaltenszustand. Am Übergang in das dritte Trimester findet die größte vegetative Reifung statt. Dabei lag der Höhepunkt der parasympathischen Reifung, ausgedrückt durch RMSSD und HF, zwischen der 24. und 31. SSW.

Nach der 31. SSW zeigten sich tendenzielle Zunahmen sympathisch und vagal interpretierter HRV Parameter, lediglich die Gesamtvariabilität (SDNN) nahm signifikant zu.

Über den autonomen Informationsfluss der ungefilterten Signale konnte eine zunehmende Komplexität der neurovegetativen Koordination zwischen der 24. und 31. SSW gezeigt werden. Die später tendenziell zunehmende Regularität im Frequenzbereich der Atembewegungen weist auf die Erfassbarkeit deren Reifung im autonomen Informationsfluss hin.

Schlussfolgerungen

Die untersuchten HRV Parameter sind in der Lage die Reifung vagaler und sympathischer Aktivität und deren komplexe Koordination quantitativ zu erfassen. Dazu konnte in der vorliegenden Arbeit der Entwicklungssprung am Übergang zum dritten Trimester aufgrund des longitudinalen Studiendesigns klar beschrieben werden. Allerdings ist dazu die Berücksichtigung definierter fetaler Verhaltenszustände notwendig, die nicht zwangsläufig in einer 30 min Messung auftreten, weshalb hier der Fokus auf dem häufig auftretenden aktiven Verhaltenszustand lag. Für eine individuelle pränatale Reifungseinschätzung unter Berücksichtigung aller Verhaltenszustände sind daher längere Messzeiten notwendig. Das würde eine dementsprechende verbesserte Messtechnik voraussetzen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse stellen wesentliche Bausteine für die Entwicklung eines klinischen fetalen Monitoringsystems zur Reifungs- und Risikoeinschätzung dar, die in weiterführende Arbeiten einfließen.

2 Einleitung

Die rechtzeitige Erkennung möglicher Entwicklungsstörungen gilt als das primäre Ziel der fetalen Überwachung. Nur so kann durch eine frühzeitige Intervention einer möglichen Schädigung des Feten entgegengewirkt werden. In diesem Zusammenhang ist die Reifung und Funktion des autonomen Nervensystems (ANS) ein bisher noch nicht seiner Aussagekraft entsprechend genutzter Aspekt der pränatalen Diagnostik.

Seit der Möglichkeit ihrer Aufzeichnung gilt die fetale Herzfrequenz (fHR, engl. fetal heart rate) als einer der bedeutendsten Marker zur Einschätzung der Gesundheit des Feten. Die Fähigkeit des Organismus die Herzfrequenz (HR, engl. heart rate) an bestehende Erfordernisse anzupassen wird in der HRV deutlich. Durch eine sich verändernde HRV können Rückschlüsse über die Ausbildung des ANS des Menschen während der fetalen Reifung gezogen werden. Dazu werden so genannte HRV-Parameter bestimmt, mit welchen in Verbindung mit klinischen Informationen zur Schwangerschaft (SS), die Entwicklung des Feten beurteilt werden kann. Es gilt dabei die Ausprägung zyklisch auftretender Verhaltensmuster, auch so genannter fetaler Herzfrequenzmuster (fHRP, engl. fetal heart rate pattern), als ein Zeichen des gesunden fetalen Wachstums. Sie helfen bei der Beurteilung von Gesundheit, Vitalität und Wohlbefinden des Feten (Miller et al. 1996).

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Etablierung und Validierung der fMKG in der Pränataldiagnostik. Als ein nicht invasives und hoch auflösendes Verfahren erlaubt sie eine differenzierte Betrachtung der HRV und erweitert die Möglichkeiten der Analyse der durch sie repräsentierten Funktion und Reifung des ANS.

2.1 Das Autonome Nervensystem

Das ANS stellt zusammen mit dem somatischen Nervensystem eine funktionelle Einheit im menschlichen Körper dar. Es werden biologisch festliegende, automatisch ablaufende innerkörperliche Anpassungs- und Regulationsvorgänge vermittelt, welche allenfalls indirekt beeinflussbar sind und sich somit von der willkürlichen und bewussten Reaktionsweise des somatischen Nervensystems abgrenzen.

Nach funktionellen Gesichtspunkten kann das ANS in drei Komponenten unterteilt werden: das sympathische, das parasympathische und das enterische Nervensystem. Das ente-

rische Nervensystem als Bestandteil des Magen- Darm Traktes unterliegt dabei weniger zentralnervöser Steuerung und wird in dieser Arbeit nicht näher beleuchtet.

Sympathikus und Parasympathikus wirken in ihrer Funktion antagonistisch. Einfluss auf das Herz haben die sympathischen zervikalen Leitungsbahnen sowie parasympathische Fasern über den N. Vagus, welche somit auch als vagale Stimulierung bezeichnet werden. In den frühen Entwicklungsstadien um die 5. – 8. SSW ist das Herz noch unabhängig von zentralvenöser Beeinflussung. Frühestens 42 Tagen nach Befruchtung können sympathische und parasympathische Nervenfasern nachgewiesen werden (Steding 1979).

Ihre Interaktion beeinflusst den Erregungsablauf des fetalen Herzens (Donnerstein et al. 1990, Warner und Loeb 1986) sowie seine HRV (Malik und Camm 1993).

Das fetale Herz ist in der 5. SSW nur ein einzelner ventrikulärer Schlauch, welcher mit einer HR von 60 – 80 Schlägen pro Minute (bpm, engl. beats per minute) Blut in den Kreislauf pumpt. Doch bereits in der 9. SSW sind sympathische Fasern am Myokard aktiv und sorgen für den Anstieg der HR auf 125 – 175 bpm. Die parasympathischen Fasern sind ebenfalls schon nachweisbar, entfalten ihre Aktivität jedoch erst im Zuge der Myelinisierung der einzelnen Nervenfasern (Porges und Furman 2011) um die 32. SSW (Schneider H 2006). Trotzdem fällt die HR im Zuge des sich entwickelnden Vagotonus bereits bis zur 14. SSW auf ca. 160 bpm ab (Gibbs et al. 1998, Thornburg und Reller 1999, Wissner und Dirschedl 1994).

Die Wechselwirkung zwischen beiden Anteilen des ANS zeigt sich weiterhin in der Sympatho-vagalen-Balance, welche sich ab der 32. SSW ebenfalls zugunsten der stärker werdenden vagalen Reifung verschiebt (Zhuravlev et al. 2002).

Somit geht man davon aus, dass das in der Entwicklung befindliche ANS des Feten den zunehmenden und zeitlich variierenden Anforderungen des wachsenden Organismus in erster Linie mit einer Anpassung der HR begegnet. Eine Regulation über das Schlagvolumen spielt dabei aufgrund der geringen Größe des Organs eine weitaus geringere Rolle als später im Leben (Schneider et al. 2009).

2.2 Herzfrequenzvariabilität

2.2.1 Grundlagen

Bereits im 3. Jhd. nach Christus wurden durch den chinesischen Arzt Wang Shuhe erste Beobachtungen, welche mit dem Phänomen der HRV in Einklang zu bringen sind, beschrieben. So heißt es in einer seiner Schriften: *„Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von 4 Tagen sterben“*. Offenbar erkannte er, dass ein variabler Herzschlag ein Zeichen von Gesundheit ist.

In der modernen Wissenschaft wurde die HRV erstmals Mitte der 60er Jahre als diagnostisch wichtiges Phänomen beschrieben. In den darauf folgenden Jahren wurde intensiv an dieser Möglichkeit kardialer Überwachung geforscht und schließlich im Jahr 1996 internationale Standards zur HRV-Analyse, welche noch heute verwendet werden, publiziert (Task Force 1996).

Große Bedeutung erlangte die HRV von Beginn an in der Geburtshilfe. Schon vor 40 Jahren wurde festgestellt, dass die Variabilität der HR des Feten Ausdruck des fetalen Befindens ist (Hon und Quilligan 1968). Durch Untersuchungen verschiedener Maße konnte gezeigt werden, dass eine fetale Beeinträchtigung mit Veränderungen von HRV- Parametern korreliert. Bspw. zeigen Untersuchungen aus den 90er Jahren, dass die Komplexität der HRV bei pathologischen Kardiotokographie- (CTG, engl. cardiotocography) Mustern vermindert ist (DiPietro et al. 1996).

Die HRV wird darüber definiert, dass „die Herzperiodendauer“ bzw. deren Kehrwert, die momentane Herzschlagfrequenz, unter keinen Bedingungen zeitlich völlig konstant ist. Sie wird als die Möglichkeit des Herzens bezeichnet, autonom auf sich ändernde Einflussfaktoren zu reagieren (DGAUM 2006).

Möglich wird dies durch die zweiseitige Modulation von Sympathikus und Parasympathikus in komplexen Regelkreisen. Es gilt dabei, dass mit verstärktem Einfluss des Parasympathikus die HRV, bei abnehmender mittlerer HR, zunimmt, während sie sich bei verstärktem Sympathikuseinfluss gegensätzlich verhält (Schmidt R 2010).

Weiterhin verändert sich die HRV mit zunehmenden GA und reflektiert somit die Entwicklung des ANS. Dabei kann mit fortschreitendem GA eine Reifung, Stabilisierung und zunehmende Koordination des ANS beobachtet werden. Eine Zunahme der Herzfrequenzva-

riabilität und –komplexität konnte in Abhängigkeit vom GA in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden (Van Leeuwen et al. 1999). Ein frühes GA zeigt geringere Veränderungen der HRV-Parameter als spätere SSW (Gerstner et al. 2010), wohingegen die fetale Entwicklung im dritten Trimester mit einer steigenden Amplitude und zunehmenden Komplexität der HRV assoziiert werden kann (Van Leeuwen et al. 2003, Van Leeuwen et al. 1999).

Die Komplexität der HRV reflektiert weiterhin den Zusammenhang zwischen verschiedenen kontrollierenden Systemen und intrinsischen Mechanismen wie dem schon beschriebenen ANS, Respiration, Thermoregulation sowie dem hormonellen System. Somit hat sich die HRV- Analyse in diversen klinischen Fragestellung als diagnostisches Kriterium etabliert (Task Force 1996).

2.2.2 Analyse der HRV

Zu Beginn der HRV- Analyse steht die Erzeugung eines RR- Tachogramms. Es werden dafür aus dem fetalen Elektrokardiogramm (fEKG) bzw. fMKG die R- Zacken bestimmt und daraus die RR- Intervall- Längen berechnet. Zur Bestimmung der meisten HRV- Indizes dürfen nur normale Herzaktionen herangezogen werden, deswegen müssen etwaige supra- und ventrikuläre Extrasystolen herausgefiltert werden. Es entsteht eine Zeitreihe, welche sich nur aus normalen Zykluslängen zusammensetzt, das sogenannte normal-to-normal (NN)-Tachogramm (Abb. 1), welches die Basis für die Berechnung aller HRV- Parameter bildet. Neben klassischen linearen Analysemethoden werden heutzutage auch neuere nichtlineare Methoden verwendet, welche zur Beschreibung dynamischer nichtlinearer Prozesse entwickelt wurden (Esperer et al. 2003).

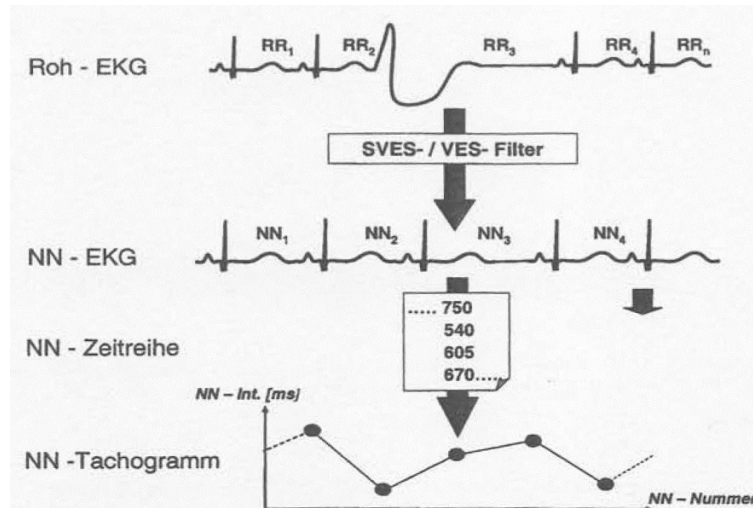


Abb. 1: Generierung eines NN- Tachogramms (Esperer et al. 2003)

Lineare Modelle der HRV- Analyse werden in Zeit- und Frequenzdomänen eingeteilt.

Zeitbereichsparameter

Untersuchungen im Zeitbereich bedienen sich dabei zum einen statistischer Analysen der Herzschlagintervall-Folgen und zum anderen werden geometrische Maße zur Beschreibung der graphisch dargestellten Verteilungen der Schlagintervalle genutzt. Die Beurteilung wird an den oben beschriebenen NN- Intervallen vorgenommen.

NN Abstand zweier Herzschläge (normal to normal) bzw. Abstand zweier R- Zacken im EKG

SDNN Standardabweichung aller NN- Intervalle (in ms)

RMSSD Quadratwurzel des Quadrates des Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN- Intervallen (in ms)

SDNN gilt als Indikator für sympathische und vagale Aktivität, wobei die sympathische Komponente überwiegt. RMSSD hingegen kann als reiner Parameter für vagale Aktivität angesehen werden (Schneider et al. 2009). Der Quotient aus beiden kann somit als Maß für die sympatho-vagale-Balance herangezogen werden (Schneider et al. 2008).

Frequenzbereichsparameter

Im Frequenzbereich wird das HRV- Signal als Summe von Schwingungen aufgefasst, welche sich aus sehr niedrigfrequenten bis zu hochfrequenten NN-Oszillationen zusammensetzt. Durch nichtparametrische Methoden, wie der schnellen Fourier-Transformation,

kann, ausgehend von den NN- Tachogrammdaten, das Signal in seine einzelnen Schwingungskomponenten zerlegt werden (Abb. 2). Es resultiert ein HRV-Spektrum, in welchem die Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichten (in ms^2/Hz) gegen die Frequenz (in Hz) aufgetragen werden (Esperer et al. 2003).

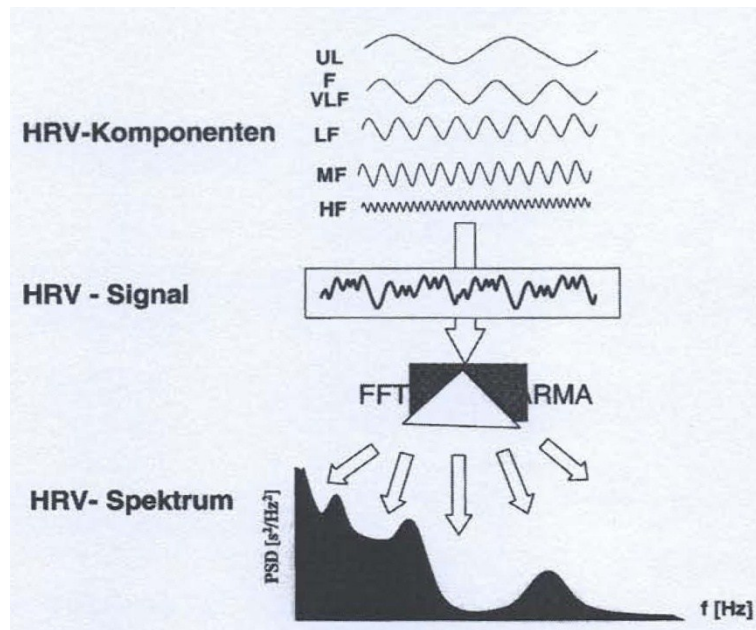


Abb. 2: Prinzip der HRV- Spektralanalyse (Esperer et al. 2003)

Schon 1981 wurde von Akselrod et al. herausgefunden, dass Veränderungen innerhalb der Frequenzbänder unterhalb von 1 Hz physiologische Veränderungen in Verbindung mit dem ANS reflektieren (Akselrod et al. 1981). Es konnte gezeigt werden, dass dies bezogen auf die fetale Entwicklung die Reifung des Feten (Karin et al. 1993), sowie Atmungsaktivität und Allgemeinbefinden widerspiegelt (Davidson et al. 1992).

Man unterscheidet dabei in den Frequenzbändern fetale und adulte Bänder nach ihrem jeweiligen Frequenzbereich. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich fetale Bänder berechnet.

TP (total power in ms^2) Gesamtdichte der Schwingungsanteile im Frequenzbereich von 0,02-1,7 Hz bzw. Gesamtpower der gesamte spektralen Leistungsdichte (engl. power spectral density, PSD)

Als physiologische Basis dient die Varianz der RR- Intervalle im Zeitintervall

VLF (very low frequency in ms^2) beschreibt die PSD im sehr niedrigfrequenten Bereich (0,02-0,08 Hz)

LF	(low frequency in ms^2) PSD im niedrigfrequenten Bereich (0,08- 0,2 Hz)
HF	(high frequency in ms^2) PSD im höherfrequenten Bereich (0,4- 1,7 Hz)

VLF reflektiert Langzeit-Regulationen, wie bspw. Renin-Angiotensin System, die Thermoregulation sowie den Barorezeptorenregelkreis und wird zudem als ein Indikator für sympathische Reifung angesehen. LF gibt sowohl sympathische als auch vagale Rhythmen des ANS wieder. Die PSD im höherfrequenten Bereich ist vorwiegend mit der parasympathischen Neuroregulation gekoppelt. HF gilt als Indikator für die vagale Reifung, vermittelt zusätzlich aber auch Informationen über die ebenfalls vagal vermittelte Atemmodulation. Um die sympatho-vagale-Balance widerzuspiegeln können zwei Quotienten aus den einzelnen Bestandteilen der autonomen neuronalen Kontrolle gebildet werden. Zum einen das Verhältnis von LF zu HF (David et al. 2007) und zum anderen VLF/HF (Zhuravlev et al. 2002).

In linearen Systemen ist die Vorhersagbarkeit der Entwicklung einer Variablen groß. Eine geringe Modifikation eines die Variable beeinflussenden Faktors bewirkt auch nur eine geringe Änderung des Zustandes einer Variablen (Chaffin et al. 1991). Es wird dabei ein stationäres Verhalten mit normalverteilten HRV Parametern unterstellt. Aufgrund dieser Vereinfachung des komplexen instationären Verhaltens des Organismus können die linearen Methoden der HRV Analyse nur einen Teil des Systemverhaltens widerspiegeln.

Darüber hinaus konnten Parameter der komplexen Dynamik als sensibler in Bezug auf die komplexe und nichtlineare Variabilität der Herzrate dargestellt werden als die linearen Parameter im Zeit- und Frequenzbereich. (van Leeuwen et al. 1995). Die nichtlinearen dynamischen Analysemethoden können dabei komplizierte Muster in den RR- Intervallzeiten aufspüren, welche konventionellen Analysemethoden entgehen.

Parameter im Informationsbereich

Der autonome Informationsfluss (AIF) beschreibt die Übertragung von Informationen über einen bestimmten Zeithorizont (entspricht Vorhersagehorizont) einer Herzfrequenzfolge. Die Information stellt hierbei ein Maß der Komplexität bzw. Irregularität einer Herzfrequenzfolge dar. Als AIF erfasst wird bei der Berechnung die Übertragung dieser Information über Zeithorizonte, welche anhand physiologischer Rhythmen, wie den Herzschlagintervallen selbst oder verschiedenen Frequenzbändern gebildet werden. Hierbei werden die

Informationsflüsse im VLF, LF und HF Band gefiltert sowie über bestimmte Zeitintervalle ein ungefiltertes Signal berechnet.

- AIF_TP autonomer Informationsfluss über den gesamten Frequenzbereich TP
- AIF_VLF autonomer Informationsfluss im Band VLF
- AIF_LF autonomer Informationsfluss im Band LF
- AIF_HF steht für den autonomen Informationsfluss im Band HF
- AIF_125 autonomer Informationsfluss des ungefilterten Signals über einem Zeitintervall von 1,25s
- AIF_long autonomer Informationsfluss des ungefilterten Signals über einen Zeithorizont von 10 - 20s
- AIF_NN autonomer Informationsfluss des ungefilterten Signals im Zeitintervall von einem Herzschlag zum Nächsten berechnet aus der Herzschlagintervallfolge

Der AIF wird in der Einheit „bit norm“ angegeben.

In nicht-linearen Modellen kann die Vorhersagbarkeit komplexer Prozesse bewertet werden. Die geringfügige Änderung eines die Variable beeinflussenden Faktors kann zu einer gravierenden Änderung an eben dieser führen (Hoyer et al. 2002). Die Irregularität und eingeschränkte Vorhersagbarkeit gelten dabei als ein Zeichen von Gesundheit, während größere Regularität und niedrige Variabilität als Beeinträchtigung des Gesamtsystems angesehen werden können (Goldberger 1990).

Die physiologische Bedeutung der HRV-Parameter im Informationsbereich richtet sich nach der physiologischen Bedeutung der gefilterten Frequenzbänder und der Länge der Vorhersagehorizonte. Bewertet wird dabei der jeweilige Informationsfluss.

Ansteigende Werte kennzeichnen eine Abnahme der Komplexität des Signales sowie eine Zunahme der Vorhersagbarkeit der Information. Umgekehrt nimmt bei abfallenden Werten die Komplexität des Signals zu und der Vorhersagewert der Information ab.

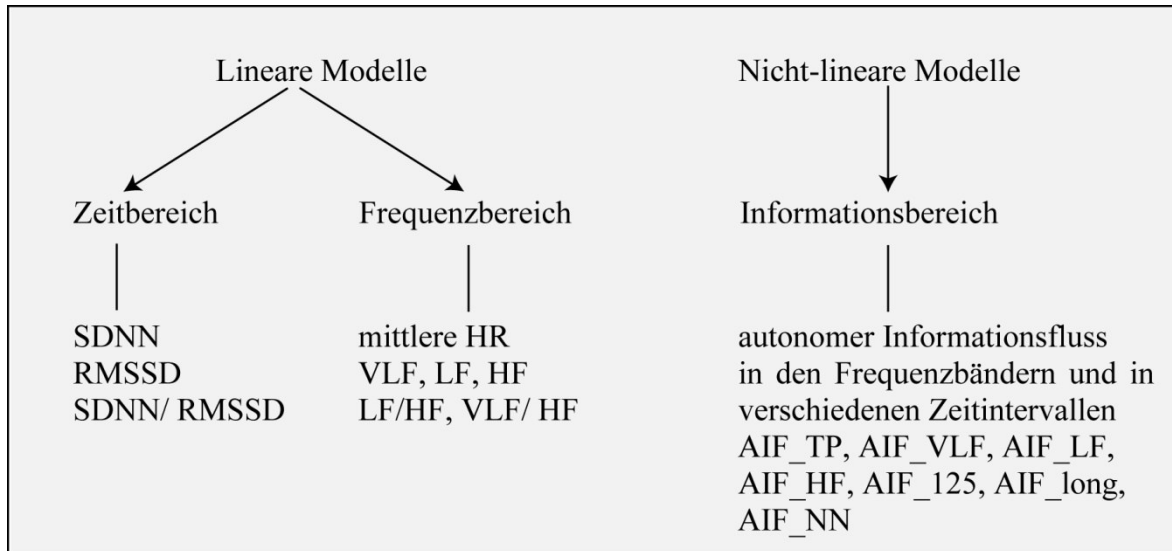


Abb. 3: Einteilung von Parametern der HRV

2.3 Fetale Verhaltenszustände als Einflussfaktoren der HRV

Nicht nur das jeweilige Alter des Feten sondern auch sein individuell vorherrschender Zustand beeinflussen die HRV- Parameter. Im zweiten Trimester bilden sich zunehmend typische Ruhe- bzw. Aktivitätszustände aus (fetal behavioral states). Diese Zustände sind ein wichtiger Indikator der fetalen Physiologie und stehen in Verbindung mit den typischen Herzfrequenzmustern (Goncalves et al. 2007). Zusätzlich verhalten sich die fetalen Parameter der HRV unterschiedlich, je nach vorliegender fetaler Aktivität (Frank et al. 2006, Schneider et al. 2008, Schneider et al. 2009).

Bereits 1982 wurden von Nijhuis (Nijhuis et al. 1982) vier fetale Zustände als eine Kombination von Größen der Physiologie und des Verhaltens beschrieben, welche über einen bestimmbaren Zeitraum stabil und bei allen Feten gleichermaßen auftreten.

Der Fetus verbringt etwa 40 % des Tages in Ruhezuständen, welche unabhängig vom mütterlichem Wach- und Schlafrythmus sind. Die Kenntnis über fetale Verhaltenszustände ist eine wichtige Voraussetzung bei der Interpretation fetaler HR-Muster. Die Charakterisierung der fetalen Verhaltensentwicklung stützt sich dabei vorwiegend auf die Analyse der fetalen Herzfrequenzmuster, die Beobachtung von Körper- und Augenbewegungen und die Reaktion auf externe Stimuli. (DiPietro et al. 1996).

Schneider et al. beschrieb 2008 (Schneider et al. 2008) drei Herzfrequenzmuster (fHRP) nach ihrem charakteristischen Auftreten in verschiedenen Schwangerschaftsintervallen. Dabei werden die Herzfrequenzfluktuationen durch das Auftreten von Akzelerationen (Er-

höhung der HR um mehr als 15 Schläge pro Minute über einen Zeitraum von mindestens 15 Sekunden (RCOG 2001)) und durch die Oszillationsbandbreite des Herzfrequenzmusters dargestellt.

In den in dieser Arbeit untersuchten Schwangerschaftszeiträumen lässt sich die fHRP Einteilung mit den von Nijhuis beschriebenen Verhaltenszuständen in etwa gleichsetzen. Der im Folgenden verwendete Begriff des aktiven Verhaltenszustands entspricht dabei F2 bzw. FHRP B.

Als ruhiger Schlaf wird F1 (fHRP A) charakterisiert, wobei die augenscheinliche Ruhe in regelmäßigen Abständen von Körperbewegungen unterbrochen sein kann. Augenbewegungen fehlen und die HR zeigt sich stabil mit geringer Schwingungsbandbreite. Von Pillai und James (Pillai und James 1990a) wurde dieser Zustand am häufigsten beobachtet. Zwischen der 24. und 32. SSW tritt dieser Zustand vermehrt auf und lässt gegen Ende der SS zunehmend nach. Mit 27% Auftreten ist er der zweithäufigste Verhaltenszustand des Feten.

Kennzeichen des aktiven Schlaf F2 (fHRP B) sind häufige und regelmäßige Bewegungen von Körper und Extremitäten sowie kontinuierlichen Augenbewegungen. Es zeigt sich eine größere Oszillationsbreite als in F1 und häufigere Akzelerationen. Ab der 24. SSW bis zum Ende der SS kann dieser Zustand beim Feten beobachtet werden und ist mit fast 60 % Vorkommen der am häufigsten beobachtete Verhaltenszustand beim Feten.

F3 (fHRP C) beschreibt ruhiges Wachsein, in dem Körperbewegungen fehlen, aber Augenbewegungen kontinuierlich vorhanden sind. Die HR ist stabil ohne Akzelerationen, hat aber eine größere Schwingungsbandbreite als im Zustand F1. Mit einem Auftreten von 1% oder weniger gilt dieser Verhaltenszustand als umstritten. Von einigen Autoren wird seine Existenz gänzlich bestritten (Pillai und James 1990a).

F4 (fHRP D) kennzeichnet aktives Wachsein mit kontinuierlicher, lebhafter Aktivität. Viele Rumpfdrehungen werden beobachtet sowie anhaltende Augenbewegungen. Die HR zeigt sich instabil mit starken, teilweise lang andauernden Akzelerationen, nicht selten am Rand einer Tachykardie sowie einer erhöhten Grundlinienschwankung. Charakteristischerweise wird dieser Zustand erst ab der 32. SSW beim Feten beobachtet und kommt mit einer Häufigkeit von 4-9% vor (Nijhuis et al. 1982, Pillai und James 1990a, Schneider et al. 2008).

Die HRV- Parameter hängen wesentlich von den vorherrschenden Verhaltenszuständen ab, somit müssen diese bei der Untersuchung und Interpretation zwingend berücksichtigt werden.

Zur Veranschaulichung sind im Folgenden zwei unterschiedliche NN-Intervallfolgen aufgeführt.

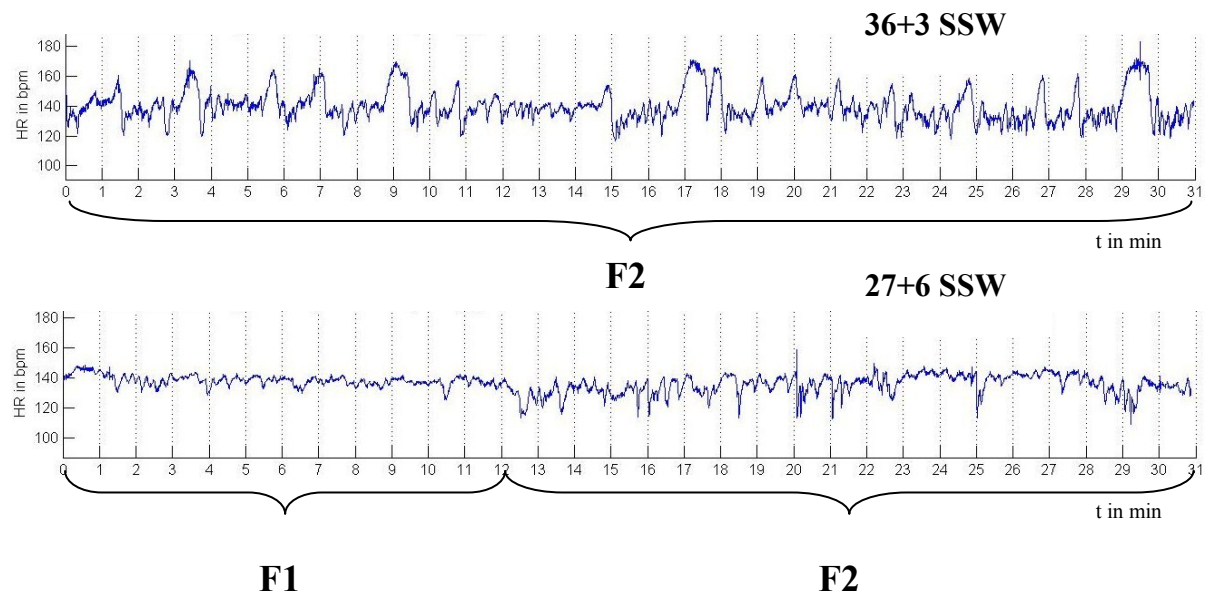


Abb. 4: Repräsentative Beispiele einer NN-Intervallfolge im aktiven Verhaltenszustand in der 37. SSW (oben) und eines Übergangs vom ruhigen zum aktiven Verhaltenszustand in der 28. SSW (unten)

Die obere NN-Intervallfolge zeigt hierbei eine 37. SSW mit aktivem Verhaltenszustand. Deutlich sind Akzelerationen zu beobachten, welche sich mit dem fortgeschrittenen Verlauf der SS entwickeln.

In der unteren NN-Intervallfolge befand sich die Probandin in der 28. SSW. In den ersten 12 min befindet sich der Fetus im ruhigen Verhaltenszustand und wechselt ab diesem Zeitpunkt in den aktiven.

2.4 Methoden zur Datengewinnung für die HRV- Analyse

2.4.1 CTG und fEKG

CTG

Als Standardverfahren der fetalen Überwachung hat sich die Kardiotokographie (engl. cardiotocography, CTG) ihren Platz in der Geburtshilfe gesichert. Die Herzaktionen werden über einen Messkopf registriert, welcher Ultraschallsignale aussendet. Die Signale werden dabei unterschiedlich stark reflektiert und am Messkopf wieder empfangen und verstärkt. Parallel dazu zeichnet ein Druckabnehmer Wehentätigkeiten auf. Durch einen Computeralgorithmus, entwickelt von Dawes und Redman (Dawes et al. 1992), können über Variabilitätsanalysen aus den registrierten Herzfrequenzsignalen HRV-Parameter berechnet werden. Dabei mitteln CTG-Geräte die HR über mehrere Herzschläge um die Anzahl der Artefakte zu reduzieren. Aufgrund der technisch bedingten geringen Abtastrate bei der Ultraschalltechnik der CTG-Geräte und der Datenverarbeitungsverfahren, welche auf Autokorrelationen beruhen, können schnelle Rhythmen der HRV und folglich vagale und sympathische Anteile des ANS nicht präzise erfasst und unterschieden werden.

fEKG

Das fEKG stellt die direkte Wiedergabe elektrischer Felder am fetalen Herzen dar. Dabei kann die Ableitung intern über eine Skalpelektrode (bei eröffneter Fruchtblase) sowie extern über das mütterliche Abdomen erfolgen. Mithilfe dieser Messmethode ist es möglich den gesamten PQRST-Komplex aufzuzeichnen und NN-Intervalle zu bestimmen. Aufgrund der einfachen Handhabung und guten Durchführbarkeit findet diese Methode auch in der 24h Langzeitmessung ihren Einsatz. Bereits ab der 15. SSW können elektrische Signale des Herzens erfasst werden, allerdings treten in höheren SSW zunehmend Probleme auf. Durch die Bildung der isolierenden Vernix caseosa (Käseschmiere) zwischen der 25. und 32. SSW (Quinn et al. 1994) kommt es zu Beeinträchtigungen der Signalgewinnung. Ebenfalls kann die mütterliche Bauchdecke störend wirken und die Signalstärke limitieren (Taylor et al. 2003). Zudem kann die Interferenz des starken mütterlichen Signale und der geringen Amplitude des fetalen Signals die Detektion der P- und T-Wellen stark einschränken (Oostendorp und van Oosterom 1991). Jedoch kann der QRS-Komplex mit hoher Abtastrate erfasst werden, wodurch die Schlag zu Schlag Abstände mit hoher Genauigkeit erfasst werden können, welche die Voraussetzung zur Bestimmung von HRV-Parametern sind.

2.4.2 Fetale Magnetkardiographie

2.4.2.1 Allgemeines

Die Magnetkardiographie, als Alternative zu üblichen pränatalen Überwachungsmethoden, erlaubt eine wesentlich differenziertere Betrachtung der fetalen HRV und erweitert die Möglichkeiten ihrer Analyse. Insbesondere hohe zeitliche Auflösung und die genaue Bestimmung jeder einzelnen Herzschlagintervalldauer ermöglichen eine präzisere Erfassung der Schlag zu Schlag Variabilität, und somit der vagalen und sympathischen Anteile der durch das ANS gesteuerten HRV (Schiermeier et al. 2007).

Bei der fMKG wird das magnetische Feld des Herzens gemessen. Aufgrund der störungsfreien Ausbreitung von Magnetfeldern im Gewebe ist das fMKG wesentlich zuverlässiger abzuleiten als das fEKG (Lewis 2003). Grundsätzlich liefern Biomagnetometer Signale, welche dem EKG ähneln und entsprechend interpretierbar sind, wodurch für jeden in der Elektrokardiographie geschulten Mediziner die Messergebnisse zugänglich sind (Schiermeier et al. 2005). Da kein direkter Hautkontakt nötig ist stellt die Methode eine geringe Belastung für die Schwangere dar. Das Auflösungsvermögen liegt im ms-Bereich, was insbesondere für die Analyse des QRS-Komplexes von entscheidender Bedeutung ist. Mit einer Signaldetektionsrate von annähernd 100% ist die MKG ab der 20. SSW reproduzierbar (Menendez 1998), zudem im gesamten Verlauf der SS sicher darstellbar (Stinstra et al. 2002) und stellt zugleich das Verfahren mit der höchsten Zuverlässigkeit dar. Die Reliabilität liegt bei fMKG Messungen bei 100% gegenüber 60% zum fEKG (Peters et al. 2001). Eine genaue Mittelung der vollständigen kindlichen PQRST-Komplexe ist möglich und somit alle morphologischen Details des Herzschlags zur Diagnostik verwendbar. Es wird bspw. eingesetzt um fetale Arrhythmien zu klassifizieren (Van Leeuwen et al. 1999), Long QT- Syndrome zu diagnostizieren und die Quelle von Extrasystolen zu ermitteln (Peters et al. 2001). Mit den bisherigen, oben beschriebenen Methoden war dies pränatal in solch einer Zuverlässigkeit und Genauigkeit nicht möglich.

2.4.2.2 Prinzip biomagnetischer Untersuchungen

Die Existenz von elektromagnetischen Feldern stellt die Grundlage der magnetokardiographischen Messungen dar. In biologischen Geweben entstehen elektrische und magnetische Phänomene, welche unter dem Begriff Biomagnetismus zusammengefasst werden können. Ein Hauptgebiet des Biomagnetismus ist das MKG, bei dem vom Herzen verursachte Magnetfelder gemessen werden. Dabei entspricht das Magnetfeld des Herzens exakt

seiner physiologischen Erregung. Die Magnetfeldlinien werden jedoch im Gegensatz zu den elektrischen Signalen nur marginal vom Körpergewebe beeinflusst, wodurch ein exakter Rückschluss auf die elektrophysiologische Funktion möglich ist.

Magnetische Signale aus biologischen Quellen besitzen Amplituden im Bereich von einigen Femtotesla bis hin zu einigen Picotesla. Das Magnetkardiogramm des Herzen ist dabei mit 20 – 80 Picotesla das stärkste Signal des Körpers. Um die sehr geringe magnetische Flussdichte solcher Amplituden messen zu können wird eine hochempfindliche Technik vorausgesetzt. Genutzt werden dafür die zurzeit sensitivsten magnetischen Sensoren, so genannte Quanteninterferenzeinheiten (SQUIDs, engl. superconducting quantum interference devices). Ein SQUID wandelt schwache magnetische Felder in elektrische Spannung um, indem er quantenmechanische Effekte im supraleitenden Zustand nutzt. Wenn sich das äußere Magnetfeld ändert, wird im Inneren des Ringes ein elektrischer Kreisstrom ange regt, welcher wiederum zu einer Änderung der über dem SQUID liegenden Spannung führt. Die SQUID's werden supraleitend betrieben und benötigen eine geeignete und konstante Kühlung. Dazu ist es von Vorteil ein Gerät zur gleichzeitigen Aufbewahrung des Kühlmittels, vorrangig Helium, und Positionierung der Sensoren zu nutzen. Die SQUIDS sind in die Kühlflüssigkeit des Kryostaten eingebettet, welches durch einen thermischen Isoliermantel, dem Dewar, isoliert wird. Weiterhin ist es notwendig, den Abstand zwischen Sensor und Quelle so gering wie möglich einzustellen, um eine bestmögliche Signalaufnahme zu gewährleisten.

Im Vergleich zum Magnetfeld des Herzens ist das Erdmagnetfeld mit 48 Microtesla etwa eine Million mal stärker. Sorgfältige Abschirmung und Unterdrückung externer Störungen ist somit essentiell. Als wichtigste Maßnahme hat sich die passive Abschirmung etabliert, zu deren Realisierung in der heutigen Forschung spezielle Messkammern, Magnetically Shielded Room (MSR), genutzt werden. Die Wände dieser Kammern bestehen aus Material mit besonders hoher Permeabilität, wodurch die magnetischen Felder in ebendiesem Metall verlaufen und somit nicht ins Innere gelangen.

3 Ziele

In bisherigen fMKG Studien wurden zur Untersuchung der pränatalen Reifung ausschließlich Querschnittstudien durchgeführt. Dabei lag die interindividuelle Variabilität der untersuchten Herzfrequenzvariabilitäts (HRV)-Parameter in der Größenordnung der reifungsbedingten Änderungen, wodurch der individuellen Einschätzung der Reifung Grenzen auferlegt waren.

Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, durch ein longitudinales Studiendesign den Einfluss der interindividuellen Variabilität zu verringern, und somit Möglichkeiten zur besseren Einschätzung der fetalen Reifung zu untersuchen.

Im Rahmen einer explorativen Untersuchung sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

- (1) Am Ende des zweiten Schwangerschaftstrimesters und zu Beginn des dritten Trimesters erfolgt die stärkste autonome Reifung. Diese wird durch Zunahme sympathisch und vagal vermittelter Herzfrequenzfluktuationen zwischen der 24. und 32. SSW anhand von HRV-Parametern quantifizierbar.
- (2) Dabei ist die intraindividuelle Variabilität der Herzfrequenzmuster geringer als deren interindividuelle Variabilität. Folglich können Phasen der autonomen Reifung besser anhand einer Längsschnittstudie erfasst werden.

Die Untersuchung der Hypothesen erfolgt anhand selbst erhobener Messdaten von 42 Probandinnen im Rahmen eines longitudinalen Studienansatzes. Weiterhin wird ein Vergleich mit Messdaten von 72 Probandinnen aus einer bereits bestehenden Querschnittsstudienbank durchgeführt.

4 Materialien und Methoden

4.1 Studiengruppe

Im Rahmen der Studie wurden 42 Probandinnen mit unkomplizierter Einzelschwangerschaft im Längsschnittstudiendesign untersucht. Das mittlere Alter der Probandinnen betrug 29,8 Jahre (in einer Spanne von 21 – 43 Jahren), deren Feten ein GA von der 25. bis zur 39. SSW erreicht hatten.

Die Patientenpopulation zum Vergleich mit der Längsschnittstudie wurde aus einer bereits bestehenden Querschnittsdatenbank entnommen. Die Aufnahme der Probandinnen in die Studie entsprach der identischen Verfahrensweise. 72 Frauen in unkomplizierter Einzelschwangerschaft wurden einbezogen. Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 29,1 Jahren (19 bis 43 Jahren) und das GA-Alter der Feten lag zwischen der 25. und 41. SSW.

Die Angaben zum GA erfolgen unter Verwendung der Bezeichnung SSW. Als SSW wird dabei die vorhergehende vollendete SSW + die jeweiligen Tage bezeichnet (Bsp. 35. SSW = 34+0 bis 34+6). Weiterhin kann die SS in Trimester unterteilt werden. Das erste Trimester reicht dabei von der 1. bis 13. SSW, das zweite von der 14. bis 27. SSW und das dritte Trimester von der 28. SSW bis zur Geburt.

Um eine, zwischen beiden Studienteilen, vergleichbare Normalpopulation einer gesunden Entwicklung zu untersuchen wurden folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt:

(1) Mutter

- Alter der Mutter jünger als 18 Jahre
- Zwillingsschwangerschaft
- Regelmäßige Wehentätigkeit
- Kardiovaskuläre Erkrankungen und in deren Folge Behandlung mit kardial wirksamen Medikamenten
- Erkrankung an Schwangerschaftsdiabetes, Eklampsie oder Präeklampsie

(2) Feten

- intrauterine Wachstumsretardierung
- bekannte chromosomale oder angeborene Anomalien

- vorausgegangene Behandlung mit synthetischen Steroiden bei drohender Frühgeburt
- Verdacht auf fetalen Stress
- bekanntes pathologisches CTG – Veränderungen oder pathologische Veränderungen der fetoplazentaren, dopplersonographischen Parameter

4.2 Studienaufbau

4.2.1 Längsschnitt

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Studie, welche von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität geprüft und genehmigt wurde.

Alle Teilnehmerinnen wurden im Vorfeld ausführlich mit dem Charakter der Studie, dem Ablauf der Untersuchung und der zu erwarteten Dauer der Messung vertraut gemacht. Ebenfalls wurden die kontinuierliche Überwachung der Probandin durch Bild und Ton und der jederzeit mögliche Abbruch besprochen. Die Probandinnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung unmittelbar vor der eigentlichen Messung ab.

Die Probandinnen wurden zwei- bzw. optimaler Weise dreimal im Rahmen ihrer SS untersucht. Aufgrund von Terminverschiebungen und Ausfällen seitens der Patientinnen konnten die Messungen nicht vollständig gemäß dem, in dem DFG Projekt „Biomagnetische Untersuchungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralvenöser Reifung und dessen Störung durch Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und Glucocorticoidgabe“, ursprünglich geplanten Untersuchungsraaster (24+0 – 28+0, 29+1 – 31+6, 33+1 – 35+0 SSW) durchgeführt werden. Deshalb wurde die Auswertung, anhand der vorliegenden Daten, dahingehend modifiziert, dass sich geeignete Gruppen longitudinaler Mehrfachmessungen ergaben.

Die jeweiligen Messungen wurden in folgende Zeitintervalle einsortiert:

23+1 – 28+0

28+1 – 31+0

31+1 – 35+0

> 35+0

Anhand dieser vier Zeiträume wurden fünf Reifungsintervalle (RI) festgelegt. Ein RI stellt dabei den Abstand zwischen zwei Messungen in unterschiedlichen Zeiträumen dar. So beinhaltet RI 1 eine Messung im Zeitintervall 23+1 bis 28+0 und eine weitere Messung zwischen 28+1 und 31+0, RI 2 eine Messung im Zeitintervall 23+1 bis 28+0 und eine weitere Messung zwischen 31+1 und 35+0 usw. RI 1,3 und 5 werden des weiteren als kurze und RI 2 und 4 als lange Intervalle bezeichnet.

Tab. 1: Reifungsintervalle (RI) und Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Messpaare

	RI 1	RI 2	RI 3	RI 4	RI 5
23+1 – 28+0	↓	↓			
28+1 – 31+0	↓	↓	↓	↓	
31+1 – 35+0		↓	↓	↓	↓
> 35+0				↓	↓
Anzahl der Probandinnen 30min, 10min	16	17	16	6	9

Jedes der 64 Messpaare über 30 min enthielt einen 10 min Abschnitt mit aktivem Verhaltenszustand (fHRP B). Jedoch konnten keine Messpaare gefunden werden, in denen beide Messungen 10 min Abschnitte mit ruhigem Verhaltenszustand (fHRP A) enthielten. Aus diesem Grund wurden lediglich die stateunabhängigen 30 min Intervalle und die aktiven 10 min Intervalle in die weitere Analyse einbezogen.

Die ersten drei RI waren mit 16 bzw. 17 Probandinnen sehr ausgeglichen verteilt. In den späteren RI konnten nicht so viele Messungen verzeichnet werden, was hauptsächlich daran lag, dass die Compliance zur Teilnahme im fortgeschrittenem Schwangerschaftsalter abnahm.

4.2.2 Querschnitt

Die Messungen der Querschnittstudie verteilen sich wie folgt auf die untersuchten Zeiträume.

Tab. 2: Verteilung der Datensätze in der Querschnittstudie über die ausgewählten Zeiträume

	30 min	10 min
23+1 – 28+0	24	14
28+1 – 31+0	14	8
31+1 – 35+0	19	10
>35	15	11

Nur ein Teil der Messungen enthielt einen 10 min Abschnitt im aktiven Verhaltenszustand, wodurch die Datenmenge hier deutlich kleiner ausfällt. Demzufolge ist in den 30 min Messungen ein größerer Anteil als ruhiger Zustand klassifiziert worden. Woraus wiederum zu schließen ist, dass in der Längsschnittstudie ein größerer Teil aktiven Zustands als in den 30 min Messungen der Querschnittstudie vorliegt.

4.3 Messtechnik

Die Aufzeichnung der fetalen Magnetkardiogramme fand im biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums der Friedrich Schiller Universität (FSU) Jena statt.

Das genutzte Messgerät mit der Bezeichnung ARGOS 200 ist ein 195-Kanal-SQUID-System und steht in einem MSR aus drei Schichten μ -Metall sowie einer äußeren Schicht Aluminium. Der Raum wurde außerdem auf einem eigenen, vom Rest des Gebäudes entkoppelten, Fundament erbaut. Dadurch können zusätzlich Gebäudeschwingungen als weitere mögliche Störquelle eliminiert werden.

In einem einzelnen mit Helium gekühlten Dewar wird die Arbeitstemperatur der Sensoren eingestellt. Je drei SQUID's sind zu einem Triplet zusammengefasst, orthogonal angeordnet, womit die gleichzeitige Erfassung aller drei Raumkomponenten des biomagnetischen Feldes möglich ist. Durch die zusätzliche Anordnung der Sensoren in 4 Ebenen ist es möglich auch die Verteilung des Magnetfeldes in dem Raum oberhalb der Messebene zu erfassen. Die Triplets der zweiten, dritten und vierten Ebene bilden extra Referenzen zur Rauschlevelreduktion. Dazu werden deren Daten softwaregestützt mit den Messdaten verrechnet.

Parallel zur Messung können zusätzlich über insgesamt 64 elektrische Kanäle bspw. Daten über das mütterliche EKG aufgezeichnet werden.

4.4 Untersuchungsablauf

Nach der schriftlichen Einverständniserklärung wurde ein Anamnesebogen (Case Report Form, CRF) der Probandin erhoben, in welchem neben allgemeinen Angaben auch mögliche Ausschlusskriterien, eventueller Medikamenteneinnahme sowie Grunddaten zur Messung erfasst wurden. (siehe Anhang). Im Anschluss daran wurde ein Ultraschall durchgeführt, mit welchem die kindliche Lage bestimmt, die Herzaktion beurteilt sowie der Abstand von der Ventilebene des fetalen Herzens zur Bauchdecke der Mutter gemessen wurden. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dokumentiert und in eine Access Datenbank „DFG 2“ aufgenommen.

Vor Betreten der Messkammer mussten sämtliche Metall enthaltene Kleidungsstücke, Piercings und Schmuck abgelegt werden. Die Probandin positionierte sich in bequemer Lage auf einer amagnetischen gepolsterten Liege, welche hydraulisch in Höhe und Längsachse verstellbar ist. Der Dewar tragende Arm kann in einer Winkelspanne von 180° rotiert und somit optimal über dem Bauch der Schwangeren positioniert werden. Um den Druck auf die Vene cava durch den Fetus zu lindern und damit mögliche mütterliche Kreislaufprobleme auszuschließen konnte eine leichte Seitneigung erfolgen. Der Dewar wurde so dicht wie möglich über der mütterlichen Bauchdecke, im Bereich des kindlichen Herzens positioniert. Atembewegungen mussten jedoch berührungsfrei möglich bleiben. Parallel zur Messung wurde ein 3-Kanal-EKG der Mutter aufgezeichnet. Dies dient zur besseren Identifizierung mütterlicher MKG-Signale bei der späteren Datenanalyse.



Abb. 5: Probandin während einer Messung

Das fMKG Signal wurde über einem Zeitraum von 30 min mit einer Abtastfrequenz von 1024 HZ aufgezeichnet.

Eine kontinuierliche Video- und Tonüberwachung während der Messung gewährleistete optimale Kontrolle über das Befinden der Probandin und ermöglichte jederzeit den Abbruch der Aufnahme. Bei vorzeitigem Abbruch aufgrund von Unwohlsein der Probandin wurde eine 30 min Messung erneut gestartet oder zu einem späteren Termin wiederholt.

4.5 Datenanalyse

Die Datenanalyse der Längsschnitt- und Querschnittstudie verliefen nach einer einheitlichen Verfahrensweise.

4.5.1 Ermittlung fetaler RR Intervallfolgen

In den gemessenen Rohdaten mussten die fetalen Herzschläge detektiert werden, um daraus die fetale Herzschlagintervallfolge für die sich anschließende HRV Analyse mit einem Programm der eigenen Arbeitsgruppe mit der plattformunabhängigen Software Matlab, der Firma „The Math Works“, durchführen zu können.

Um die fetalen MKG- Signale besser beurteilen zu können, war es notwendig, die mütterlichen MKG- Signale zu subtrahieren, da sie sonst zu einer Überlagerung der fetalen Daten führten. Als erster Schritt musste der QRS-Komplex der Mutter identifiziert werden wozu eine Trigger-Liste über die mütterlichen Herzschläge erstellt wurde. Aus Gründen der Eindeutigkeit nutzte man die maternalen EKG-Kanäle, da hier das fetale Signal vernachlässigbar klein ist. Anhand dieser Triggerliste wurden in den MKG-Kanälen die mütterlichen Herzschläge abgezogen, so dass ein bereinigtes fetales Signal zur weiteren Berechnung zur Verfügung stand. In diesem Signal wurden die fetalen Herzschläge mit einem „blind source separation“ Algorithmus ermittelt.

Weiterhin konnte visuell eine Feinkorrektur erfolgen. So war es möglich irrtümlicherweise detektierte Schläge auszuschließen sowie visuell vorhandene, aber nicht erfasste Herzschläge, nachträglich zu markieren und somit die Zeitreihen zu vervollständigen. Auf diese Weise konnten über 99% der Herzschläge erkannt werden (Comani et al. 2004, DiPietroPaolo et al. 2005).

Zur abschließenden visuellen Kontrolle nach den erfolgten Korrekturen konnte der Beat-to-Beat-Scatterplot und das resultierende Kardiogramm dargestellt werden. Die gesamte Prozedur zur Ermittlung der fetalen Herzschlagintervalle wurde mit einem Programm der Firma BMBSys, Jena durchgeführt.

4.5.2 Stateklassifikation

Von drei unabhängigen Frauenärzten wurden die Aktivitätszustände visuell gemäß den beschriebenen Kriterien anhand der erstellten Tachogramme klassifiziert.

In den Messungen der Längsschnittstudie zeigte sich mit 84,8% ein hoher Anteil aktiver Verhaltenszustände. Im Vergleich dazu konnten in den Messungen der Querschnittstudie nur 69% aktive Verhaltenszustände erfasst werden. Demzufolge wurde mit 15,2% gegenüber 31% ein deutlich geringerer Anteil an ruhigen Verhaltenszuständen im Längsschnitt nachgewiesen werden.

4.5.3 Berechnung der HRV- Parameter

Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter entsprechen den in 2.2.2 beschriebenen Parametern im Zeit-, Frequenz- und Informationsbereich. Sie wurden im Matlab mit dem Programm „FHRVlab V3“ aus dem Biomagnetischen Zentrum der FSU berechnet.

Tab. 3: verwendete HRV-Parameter

Parameter im Zeitbereich	
mHR	Mittlere Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (bpm)
SDNN	Standardabweichung der NN- Intervalle (ms)
RMSSD	Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten NN- Intervall- Differenzen (ms)
SDNN/RMSSD	Quotient aus SDNN und RMSSD
Parameter im Frequenzbereich	
TP	Spektrale Leistungsdichte der Gesamtleistung: 0,02 – 1,7 Hz, (ms ²)
VLF	spektrale Leistungsdichte im VLF Band: 0,02 – 0,08 Hz, (ms ²)
LF	Spektrale Leistungsdichte im LF Band: 0,08 – 0,2 Hz, (ms ²)
HF	Spektrale Leistungsdichte im HF Band: 0,4 – 1,7 Hz, (ms ²)
LF/ HF	Quotient aus LF und HF
VLF/ HF	Quotient aus VLF und HF
Parameter im Informationsbereich	
AIF_TP	Autonomer Informationsfluss über Gesamtfrequenzband TP (bit norm)
AIF_VLF	Autonomer Informationsfluss im VLF Band (bit norm)
AIF_LF	Autonomer Informationsfluss im LF Band (bit norm)
AIF_HF	Autonomer Informationsfluss im HF Band (bit norm)
AIF_125	Autonomer Informationsfluss über ein Vorhersageintervall von 1,25 s (bit norm)
AIF_long	Autonomer Informationsfluss über Vorhersageintervall zwischen 10 und 20 s (bit norm)
AIF_NN	Autonomer Informationsfluss über Vorhersageintervall von einem Herzschlag zum Nächsten berechnet aus Herzschlagintervallfolge (bit norm)

4.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde selbstständig ohne Hilfe eines Beraters mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 durchgeführt.

Beide Studienarme wurden als prospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Sie hatten hinsichtlich der Identifizierung von reifungsassoziierten HRV Parametern explorativen Charakter. Es wurden daher keine multiplen Tests durchgeführt.

Für die graphische Darstellung der Veränderungen innerhalb der Längsschnittstudie eignen sich Liniendiagrammen, mit welchen die Veränderungen der HRV-Parameter gegen zwei Zeiträume aufgetragen werden konnten. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen diesen Zeiträumen wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verglichen, einem nichtparametrischen Rangsummentest für gepaarte Stichproben. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ angenommen und zusätzlich $p \leq 0,15$ als tendenzielle Veränderung erfasst.

Zur graphischen Darstellung der Veränderungen innerhalb der Querschnittstudie wurden geeignete Boxplots verwendet. Die Gruppenunterschiede der o.g. Zeiträume wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, für unabhängige Stichproben, geprüft. Als Signifikanzniveau galt ebenfalls $p \leq 0,05$ und zusätzlich $p \leq 0,15$ als tendenzielle Veränderung.

5 Ergebnisse

Im folgendem Kapitel werden sowohl die HRV-Parameter der 30 min Messungen ohne klassifizierte Verhaltenszustände als auch die 10 min Messung aktiver Verhaltenszustände (fHRPB) beschrieben und anschließend mit den Daten der Querschnittstudie verglichen. Die Tabellen zu Beginn zeigen die Veränderungen aller Parameter in den fünf ausgewählten RI, wobei signifikante Resultate anschließend als Abbildungen aufgeführt sind.

5.1 Längsschnitt

5.1.1 Unabhängig vom Verhaltenszustand

5.1.2 HRV Parameter im Zeitbereich

Bei der mHR des Feten konnte beim Übergang in das dritte Trimester, zwischen der 24. und 35. SSW, ein signifikanter Abfall beobachtet werden. Der Parameter SDNN nimmt in beiden längeren RI zu, wodurch in diesen betreffenden Abschnitten von sympathischer Reifung ausgegangen werden kann. RMSSD weist dagegen lediglich in späteren SSW tendenzielle Veränderungen auf, welche auf vagale Reifung rückschließen lassen. Der lediglich tendenzielle Anstieg von RMSSD führt in der Konsequenz zu einem sichtbaren Abfall der Sympatho-vagalen-Balance SDNN/RMSSD im späten Schwangerschaftsablauf, wodurch in späten SSW von zunehmender vagaler Reifung ausgegangen werden kann (Details siehe Abb. 6 und Tab. 4).

Tab. 4: Veränderung der HRV Parameter im Zeitbereich über verschiedene RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
mHR	(↘)	↘	-	-	-
SDNN	-	↗	-	(↗)	-
RMSSD	-	-	-	(↗)	-
SDNN/RMSSD	-	-	-	-	(↘)

↗ = signifikanter Anstieg, ↘ = signifikanter Abfall; $p \leq 0,05$
 (↗), (↘) = Trend; $p \leq 0,15$, - = keine signifikanten Veränderungen

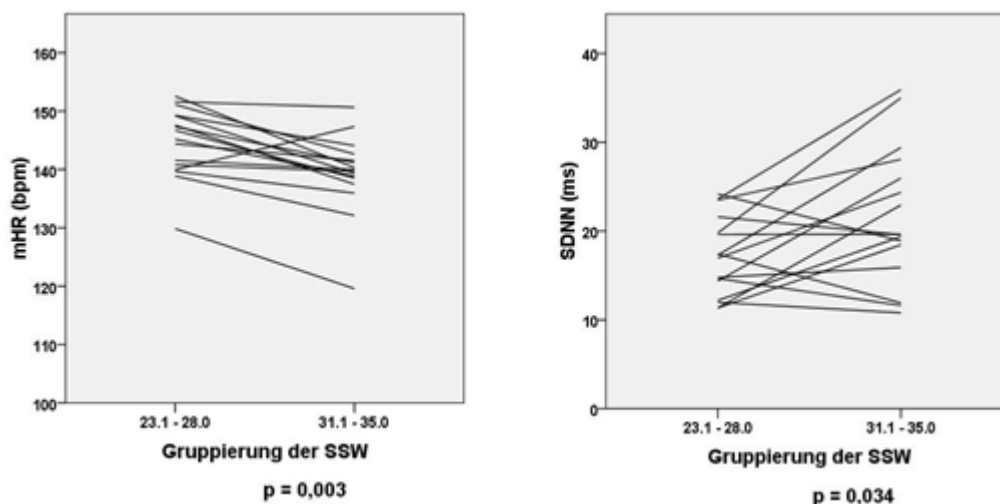


Abb. 6: Signifikant veränderte HRV Parameter im Zeitbereich aus Tab.4: mHR und SDNN

5.1.2.1 HRV Parameter im Frequenzbereich

Die Total Power (TP), als Indikator der Gesamtleistung im Frequenzspektrum, weist zwischen der 24. und 31. SSW einen signifikanten Anstieg auf. Im VLF Band zeigen sich in beiden frühen RI synchrone Entwicklungen zu der Gesamtfrequenz. Eine bevorzugte sympathische Reifung in den betreffenden Abschnitten ist somit anzunehmen (Details siehe Tab. 5 und Abb. 7).

Tab. 5: Veränderung der HRV Parameter im Frequenzbereich über verschiedenen RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
LnTP	↗	(↗)	-	(↗)	-
LnVLF	↗	(↗)	-	-	-
LnLF	(↗)	(↗)	-	-	-
LnHF	(↗)	-	-	(↗)	-
LF_HF	-	-	-	-	-
VLF_HF	-	-	-	(↘)	-

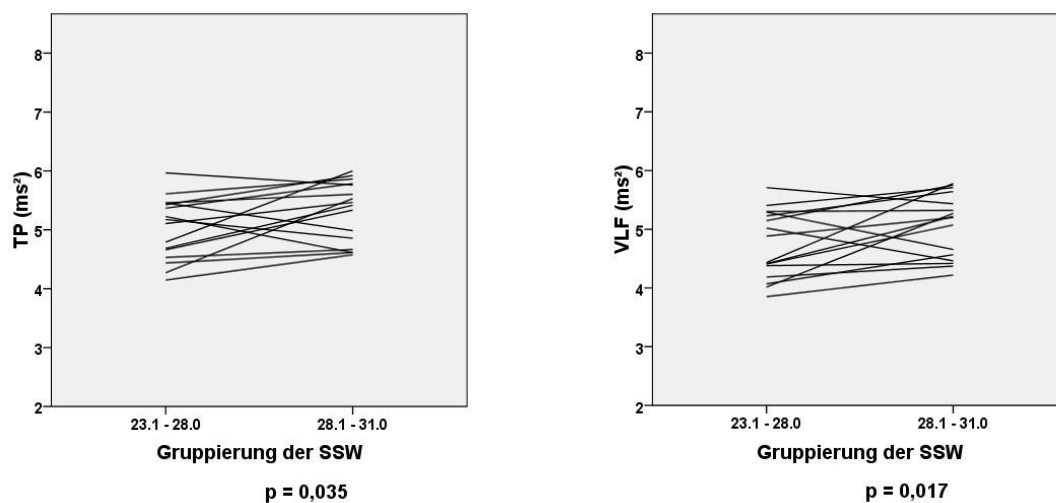


Abb. 7: Signifikant veränderte HRV Parameter im Frequenzbereich aus Tab.5: TP und VLF

5.1.2.2 HRV Parameter im Informationsbereich

Der Informationsfluss im LF Band (AIF_LF) fällt in beiden längeren RI signifikant ab. Die Komplexität des Signals nimmt somit in diesen Bereichen zu, wohingegen der Vorhersagewert abnimmt. Der Informationsfluss im HF Band (AIF_HF) weist jenseits der 32. SSW einen signifikanten Anstieg auf. Der Vorhersagewert des Signals nimmt somit in diesen Intervallen zu, die Komplexität ab. In dem Informationsfluss zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen (AIF_NN) sind im späten Reifungsintervall ein signifikanter Abfall und eine damit verbundene deutliche Komplexitätszunahme zu beobachten (Detail siehe Tab. 6 und Abb. 8).

Tab. 6: Veränderung der HRV Parameter im Informationsbereich über verschiedenen RI (30 min, unselektierter Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
AIF_TP	-	-	-	-	(↘)
AIF_VLF	-	-	-	-	-
AIF_LF	-	↘	(↘)	↘	-
AIF_HF	-	(↗)	-	(↗)	↗
AIF_125	(↘)	(↘)	-	-	(↘)
AIF_long	-	(↘)	-	-	(↘)
AIF_NN	-	-	-	-	↘

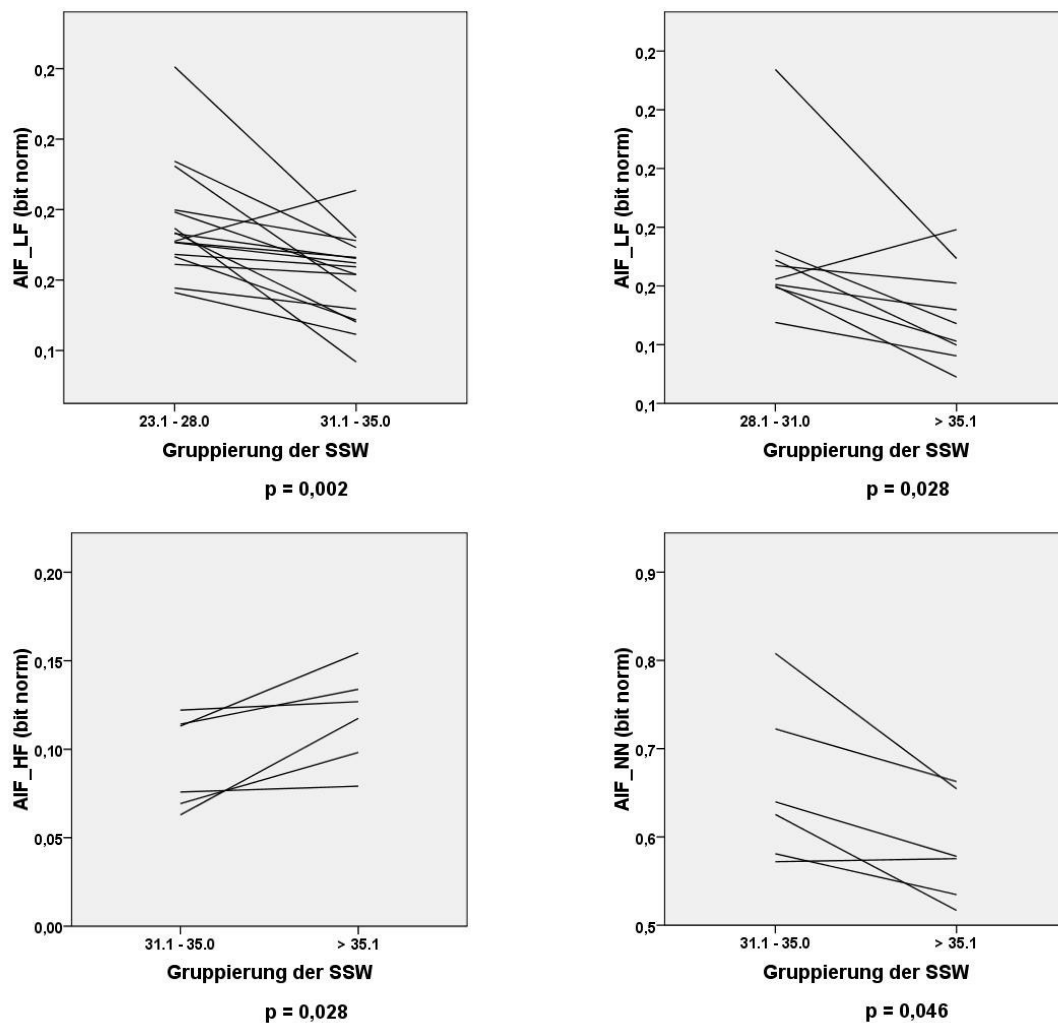


Abb. 8: Signifikant veränderte HRV Parameter im Informationsbereich aus Tab. 6: AIF_LF, AIF_HF und AIF_NN

5.1.3 Aktiver Verhaltenszustand

5.1.3.1 HRV Parameter im Zeitbereich

Die mittlere HR fällt am Übergang vom zweiten in das dritte Trimester ab. Die Veränderung zeigt sich hierbei deutlich im längeren Reifungsintervall zwischen der 24. und 35. SSW. Der Parameter SDNN weist ebenfalls im längeren Reifungsintervall zwischen der 24. und 35. SSW sowie jenseits der 32. SSW einen signifikanten Anstieg auf. Der Parameter RMSSD zeigt etwas früher, am Übergang in das dritte Trimester, zwischen der 24. und 31. SSW, einen signifikanten Anstieg (Details siehe Tab. 7 und Abb. 9).

Tab. 7: Veränderung der HRV Parameter im Zeitbereich über verschiedene RI (10min, aktiver Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
mHR	(↘)	↘	-	-	-
SDNN	-	↗	-	(↗)	↗
RMSSD	↗	(↗)	-	(↗)	-
SDNN/RMSSD	(↘)	-	-	-	-

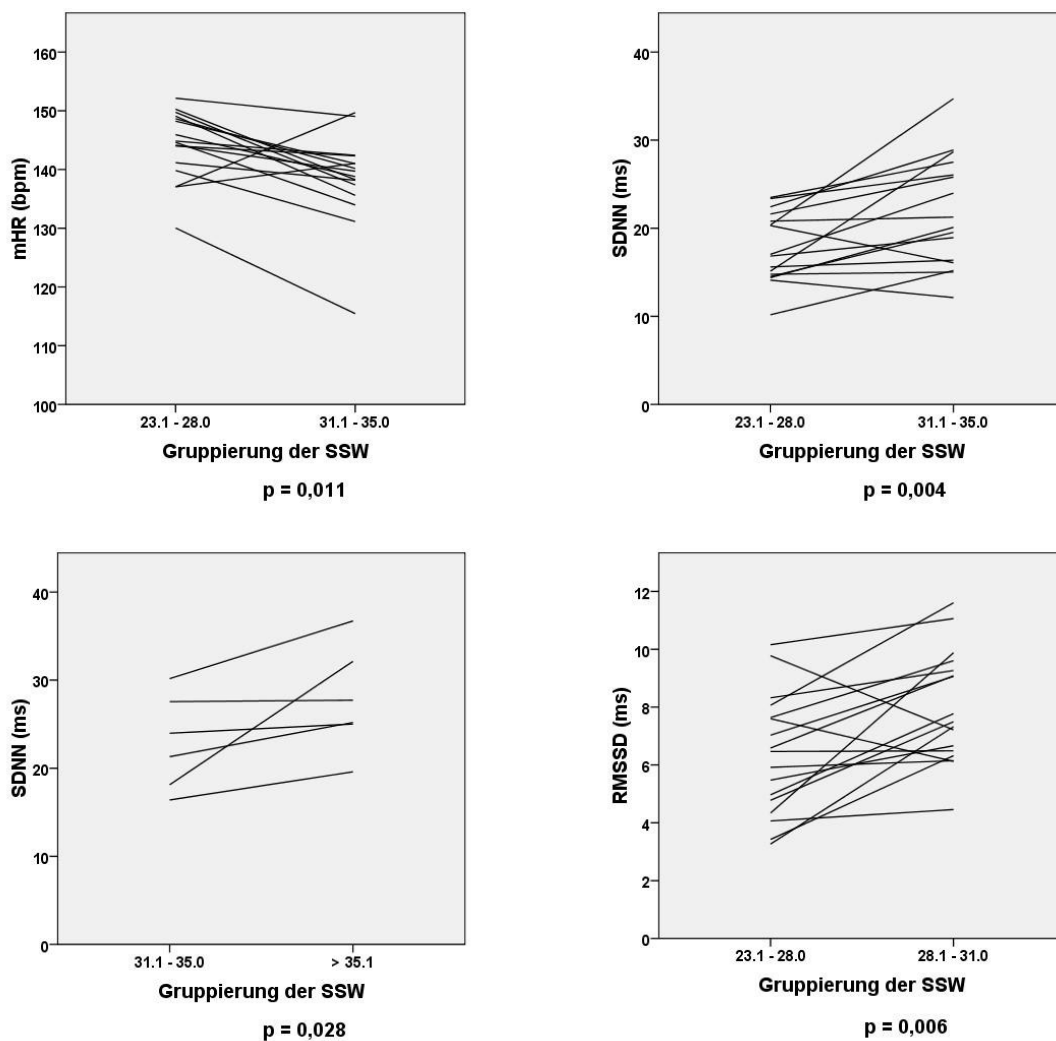


Abb. 9: Signifikant veränderte HRV Parameter im Zeitbereich aus Tab.7: mHR, SDNN und RMSSD

5.1.3.2 HRV Parameter im Frequenzbereich

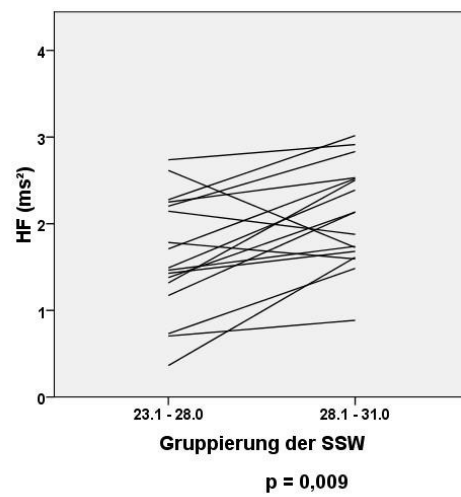
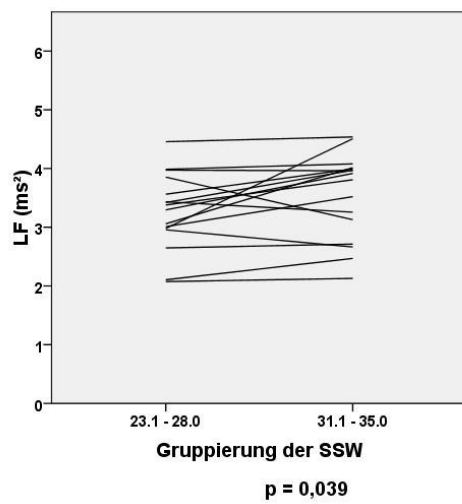
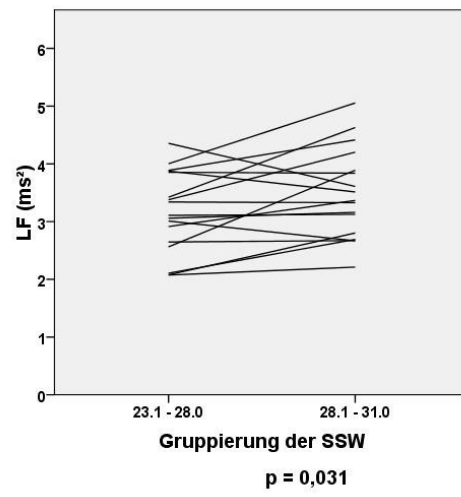
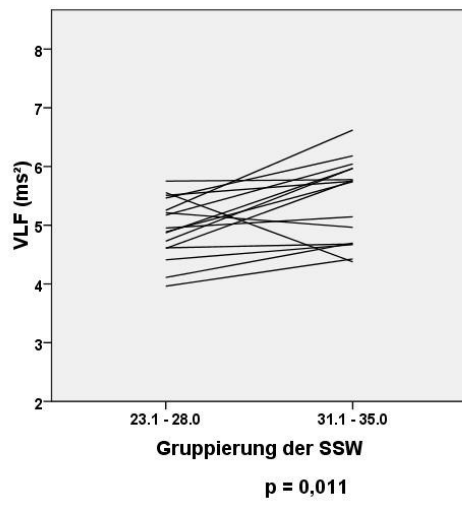
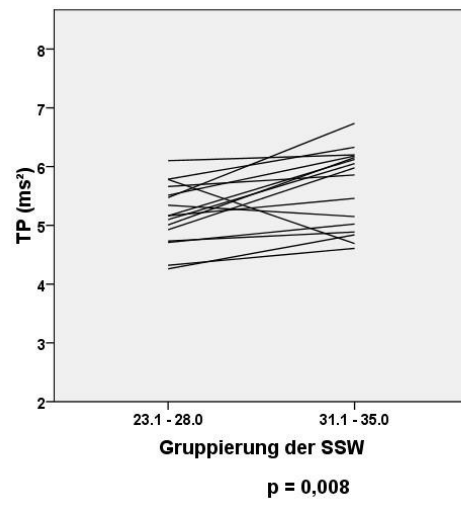
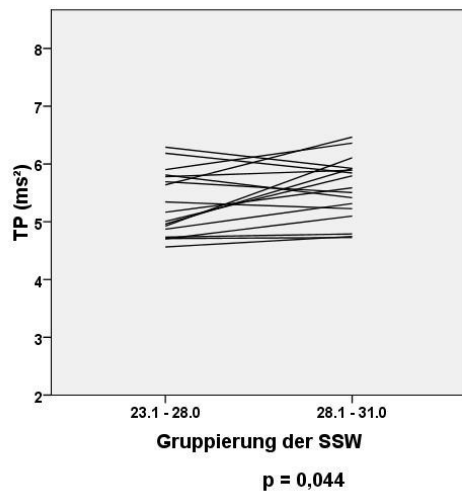
Vor allen in den beiden frühen RI 1 und 2, welche den Übergang in das dritte Trimester widerspiegeln konnten signifikante Veränderungen im Frequenzbereich erfasst werden.

Hierbei nimmt die Gesamtleistung TP in RI 1 und 2 signifikant zu. Die Leistung im VLF Band zeigt ebenfalls zwischen der 24. und 35. SSW einen signifikante Anstieg. Zusätzlich verhält sich die Leistung im LF Band analog zu der der Gesamtleistung.

Die Leistung im HF Band zeigt ebenfalls im erwähnten RI zwischen der 24. und 31. SSW einen signifikanten Anstieg. Zusätzlich konnte mit dem Quotient aus VLF und HF, als Indikator der Sympatho-vagalen-Balance, im RI 1 ein signifikanter Abfall nachgewiesen werden (Details siehe Tab. 8 & Abb. 10).

Tab. 8: Veränderung der HRV Parameter im Frequenzbereich über verschiedene RI (10 min, aktiver Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
LnTP	↗	↗	-	-	(↗)
LnVLF	(↗)	↗	-	(↗)	(↗)
LnLF	↗	↗	-	-	(↗)
LnHF	↗	-	-	(↗)	(↗)
LF_HF	-	-	-	-	-
VLF_HF	↘	-	-	(↘)	-



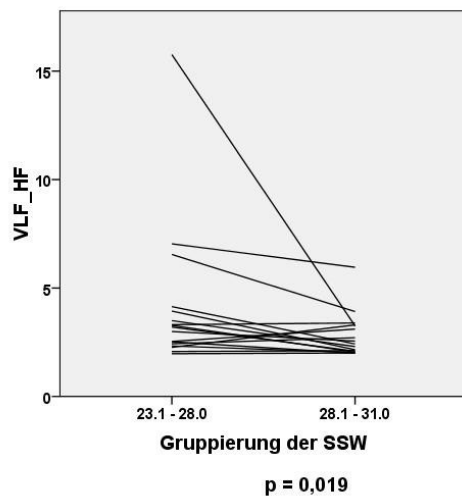


Abb. 10: Signifikant veränderte HRV Parameter im Frequenzbereich aus Tab. 8: TP, VLF, LF, HF und VLF/HF

5.1.3.3 HRV Parameter im Informationsbereich

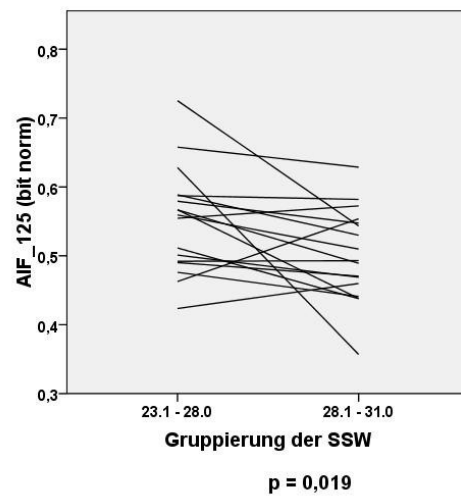
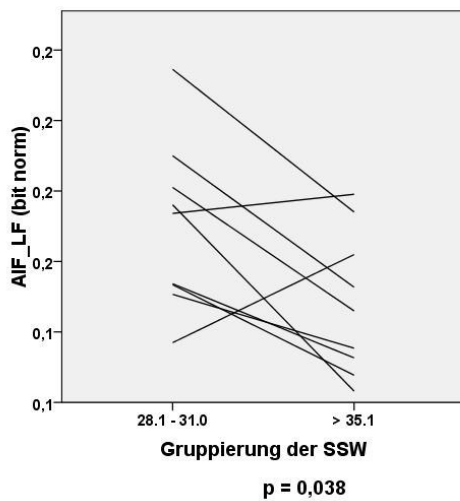
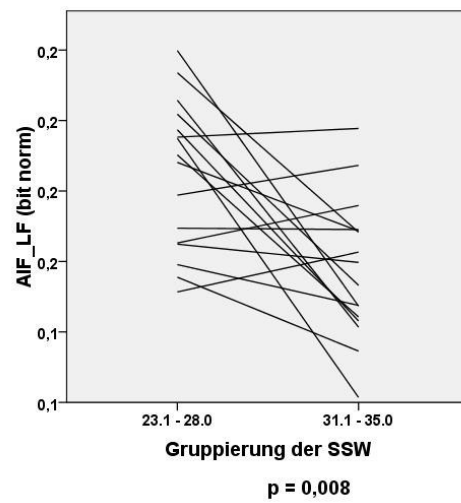
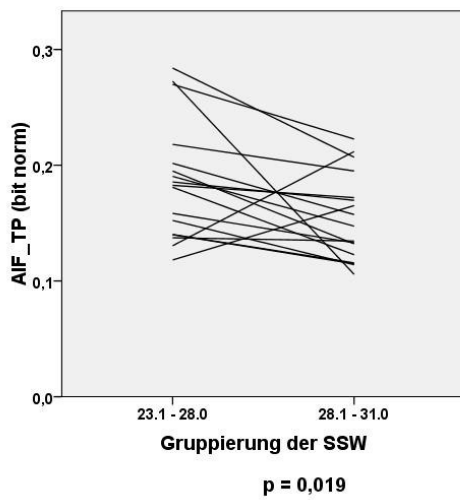
Auch im Informationsbereich stellt der Übergang ins dritte Trimester, insbesondere RI 1, den Hauptzeitpunkt der reifungsbedingten Veränderungen dar.

Der Informationsfluss im gesamten Frequenzbereich (AIF_TP) nimmt dabei in frühen RI ab, wobei sich im kürzeren RI 1 der Abfall signifikant darstellt. Im Informationsfluss des LF Bandes (AIF_LF) zeigen sich in beiden längeren RI 2 und 4 signifikante Abnahmen.

Über das kurze Vorhersageintervall von 1,25 s (AIF_125) konnten in beiden frühen RI 1 und 2 signifikante Abnahmen erfasst werden. Der Informationsfluss über die längeren Vorhersageintervalle von 10 – 20s (AIF_long) fällt ebenfalls im frühen RI 1 zwischen der 24. und 31. SSW signifikant ab. Analog hierzu vermindert sich auch der Informationsfluss zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen (AIF_NN) (Details siehe Tab. 6 und Abb. 6).

Tab. 9: Veränderung der HRV Parameter im Informationsbereich über verschiedenen RI (10 min aktiver Verhaltenszustand)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0	23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0	28+1 - 31+0 bis >35	31+1 - 35+0 bis >35
AIF_TP	↘	(↘)	-	-	-
AIF_VLF	-	-	-	-	-
AIF_LF	-	↘	-	↘	-
AIF_HF	-	-	-	(↗)	(↗)
AIF_125	↘	↘	(↘)	-	-
AIF_long	↘	(↘)	-	-	-
AIF_NN	↘	(↘)	-	-	-



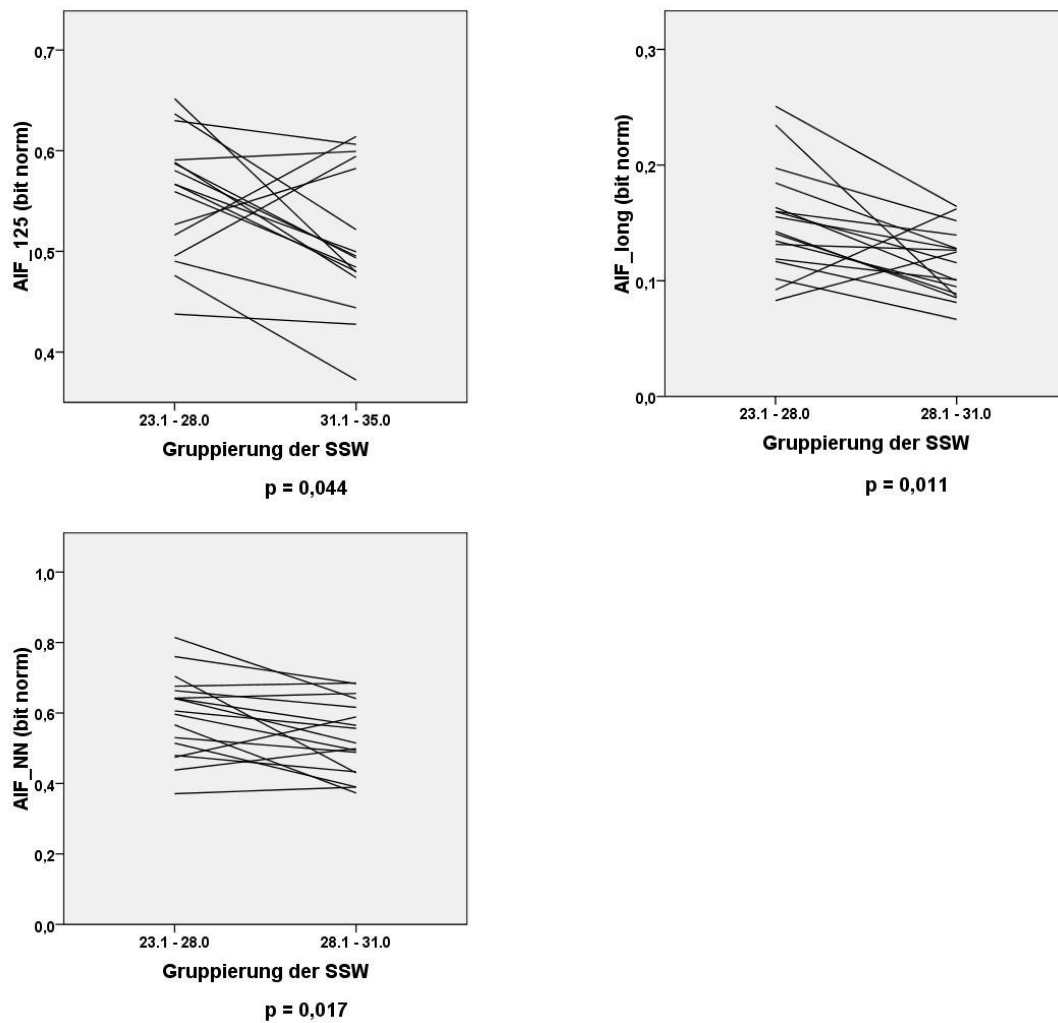


Abb. 11: Signifikant veränderte HRV Parameter im Informationsbereich aus Tab.9: AIF_TP, AIF_LF, AIF_125, AIF_long und AIF_NN

5.2 Vergleich Längsschnitt- und Querschnittstudie

5.2.1 Unabhängig vom Verhaltenszustand

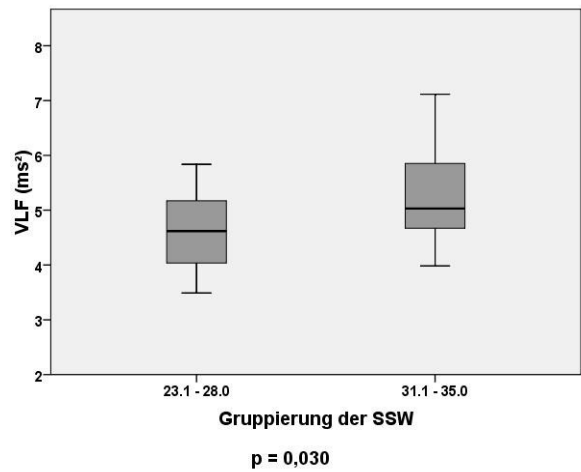
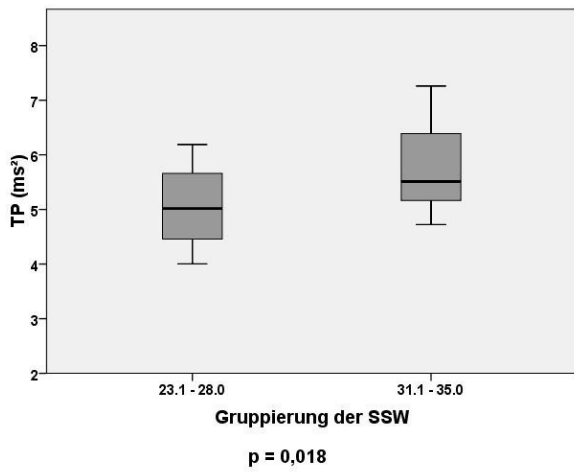
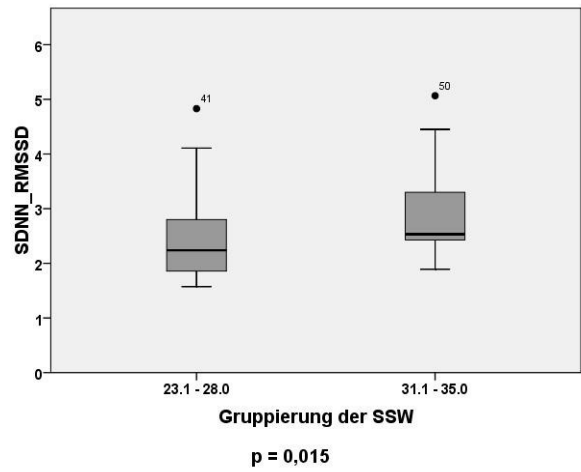
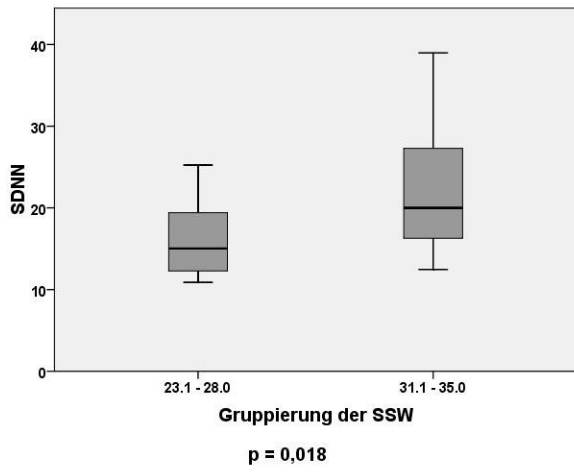
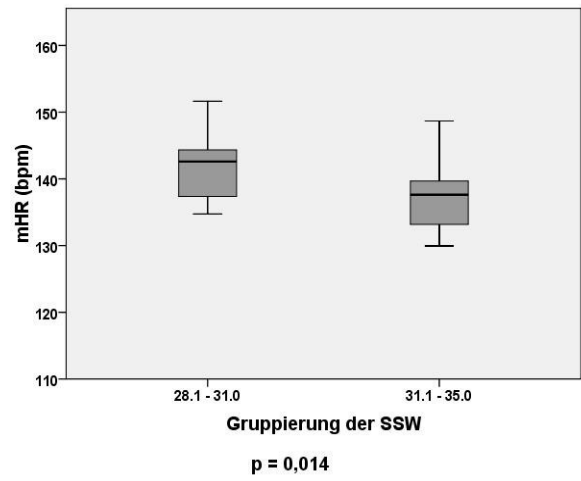
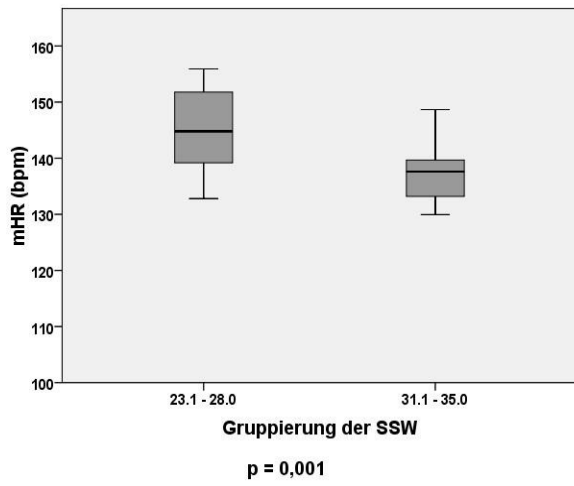
Die berechneten Parameter der Querschnittstudie weisen weniger reifungsassoziierte Veränderungen als in der vergleichbaren Längsschnittstudie auf. Die gefundenen Veränderungen sind jedoch in beiden Studienarmen ähnlich. Im RI zwischen der 24. und 35. SSW konnten mehr signifikant veränderte Parameter in der Querschnittstudie erfasst werden, wohingegen sich in späteren RI deutliche mehr signifikante veränderte Parameter in der Längsschnittstudie zeigen.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Veränderungen der Parameter in beiden Studien erläutert. In Tab. 10 sind die Details der Veränderungen aufgeführt sowie zusätzlich in Abb. 12 signifikante Ergebnisse der Querschnittstudie dargestellt.

Die mHR zeigt im RI 2 zwischen der 24. und 35. SSW, analog zum Längsschnitt, eine signifikante Abnahme. Der Parameter SDNN steigt ebenfalls im ersten langen RI 2 signifikant analog zur Längsschnittstudie an. Mit RMSSD konnten im Querschnitt keine Veränderungen erfasst werden. Bei dem Quotienten aus SDNN und RMSSD zeigen sich im Querschnitt Anstiege am Übergang in das dritte Trimester.

Im Frequenzbereich ergaben sich beim Querschnitt im längeren Reifungsintervall zwischen der 24. und 31. SSW signifikante Anstiege in allen Parametern. Im Längsschnitt nehmen diese Parameter im selben Zeitraum tendenziell zu. Zusätzlich zeigen die Gesamtfrequenz TP und das VLF Band zwischen der 24. und 31. SSW tendenzielle Anstiege. Im Längsschnitt verlaufen diese Veränderungen signifikant.

Im autonomen Informationsfluss konnten in der Querschnittstudie lediglich in den Bändern von VLF und LF signifikante Veränderungen erfasst werden. Dabei steigt VLF im letzten RI 5 an, wogegen sich im LF Band die Veränderungen am Übergang ins dritte Trimester, im langen RI 2, durch einen Abfall zeigt. Im autonomen Informationsfluss im HF Band sowie über die verschiedenen Vorhersageintervalle konnten im Querschnitt keine Veränderungen nachgewiesen werden.



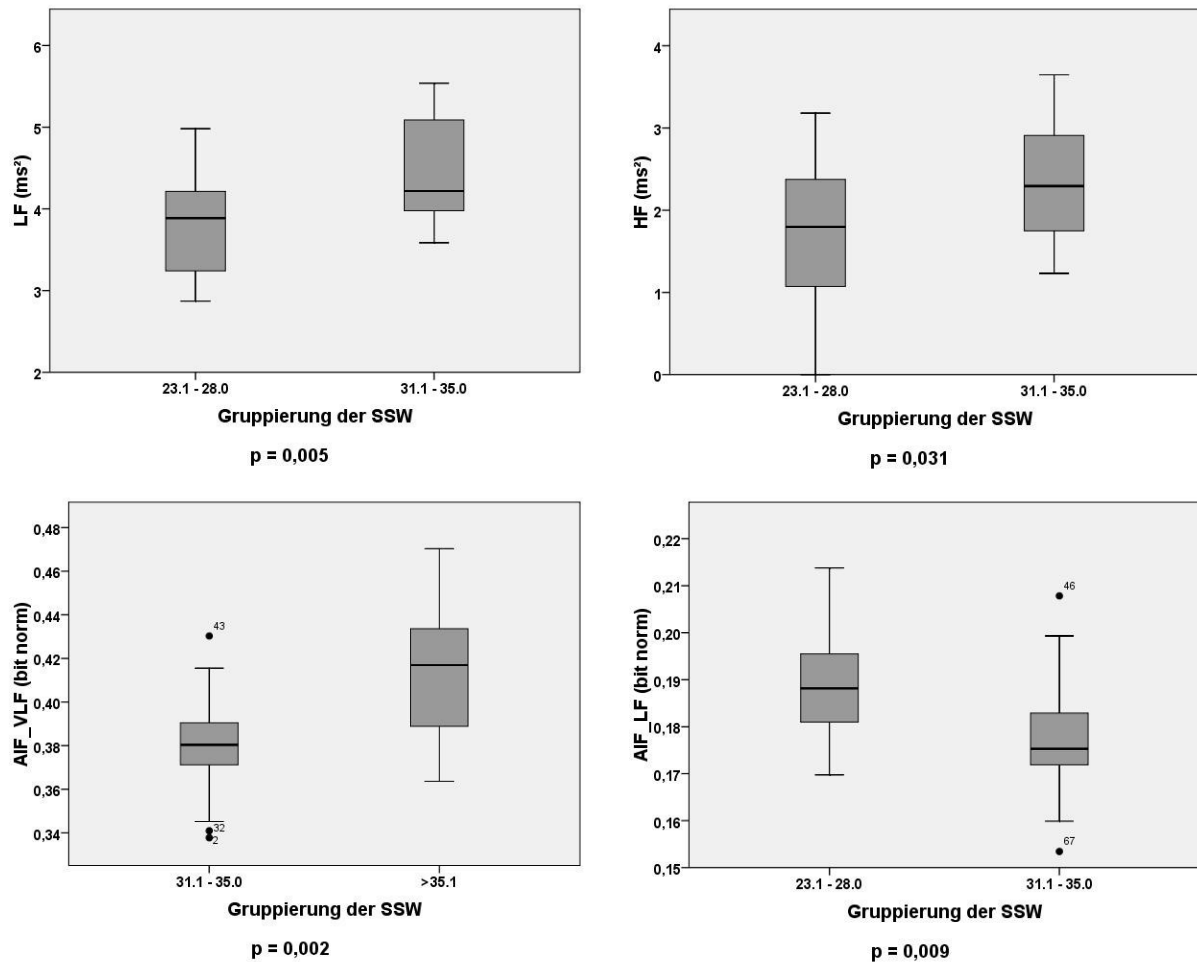


Abb. 12: Signifikante Veränderungen im Querschnitt im unselektierten Verhaltenszustand aus Tab.10: mHR, SDNN, SDNN/ RMSSD, TP, VLF, LF, HF AIF_VLF und AIF_LF

5.2.2 Aktiver Verhaltenszustand

Die Reifungsparameter des aktiven Zustandes zeigen in der Längsschnittstudie wesentlich mehr reifungsbedingte Veränderungen als in der Querschnittstudie. Diese Veränderungen treten wie erwartet vorrangig in der Reifungsphase am Übertritt in das dritte Trimester, zwischen der 24. und 32. SSW, auf. Besonders deutlich konnten diese Veränderungen im Frequenz- und Informationsbereich nachgewiesen werden.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Veränderungen der Parameter in beiden Studienarmen erläutert. In Tab. 11 sind die Details der Veränderungen und Unterschiede aufgeführt sowie zusätzlich in Abb. 13 signifikante Ergebnisse in der Querschnittstudie dargestellt.

Die mHR zeigt ebenfalls, zu Beginn des dritten Trimesters im RI 2 und 3, einen signifikanten Abfall. Der Parameter SDNN steigt in beiden RI am Übergang zum dritten Trimenon im Querschnitt signifikant an. Im Längsschnitt zeigte sich hingegen zusätzlich im späteren

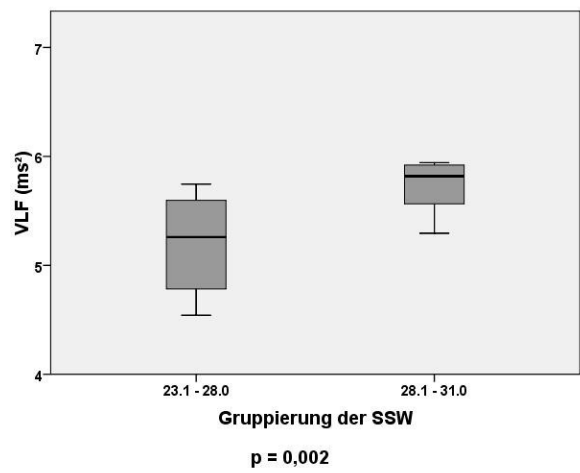
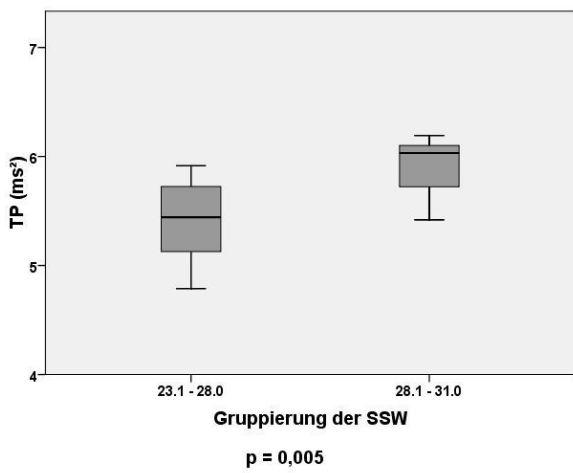
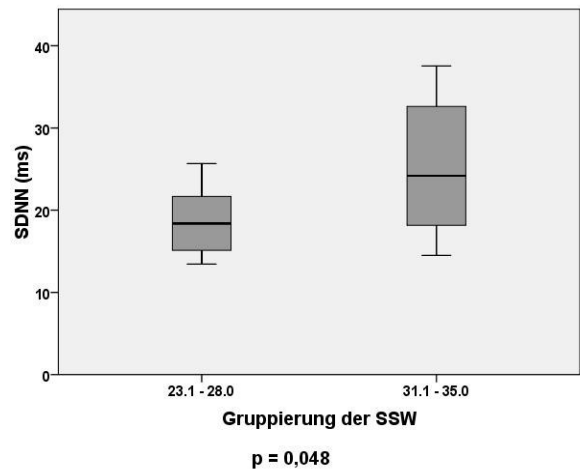
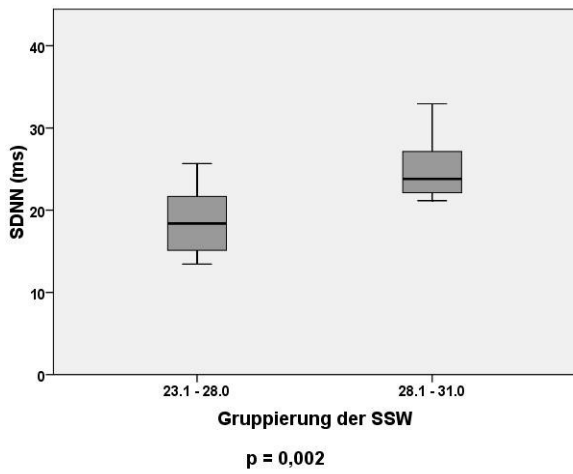
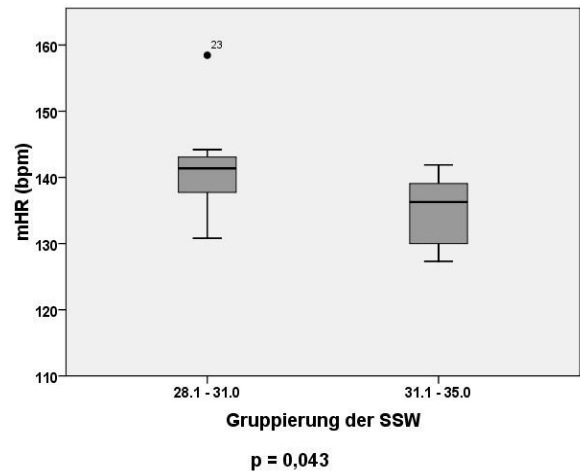
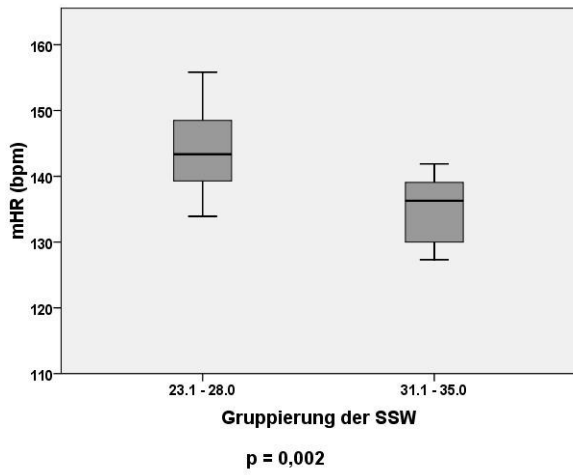
SSW eine Zunahme. Ein widersprüchliches Ergebnis zur Längsschnittstudie weist der Anstieg des Quotienten SDNN/ RMSSD auf, welcher jedoch auf die unterschiedlichen Ergebnisse von SDNN und RMSSD in beiden Studienarmen zurückzuführen ist.

Im Frequenzbereich konnten lediglich im TP Band und VLF Band reifungsbedingte Veränderungen erfasst werden. Im Gegensatz zur Längsschnittstudie blieben die restlichen Bänder ohne signifikante Ergebnisse. TP nimmt signifikant im frühen Reifungsintervall zwischen der 24. und 31. SSW analog zur Längsschnittstudie zu. Bei VLF konnte in demselben RI ebenfalls ein signifikanter Anstieg nachgewiesen werden.

In der Querschnittstudie zeigen sich nur im autonomen Informationsfluss der gefilterten Frequenzbänder Veränderungen, wobei der Informationsfluss im HF Band als einziger eine signifikante Veränderung aufweist. Am Übergang in das dritte Trimester steigt AIF_HF im langen RI 2 dabei signifikant an. Somit zeigten sich, vor allem im RI 1, im Längsschnitt deutlich mehr reifungsbedingte Änderungen als in der Querschnittstudie.

Tab. 11: Vergleich Längsschnittstudie mit Querschnittstudie im aktiven Verhaltenszustand (10min)

	23+1 - 28+0 bis 28+1 - 31+0		23+1 - 28+0 bis 31+1 - 35+0		28+1 - 31+0 bis 31+1 - 35+0		28+1 - 31+0 bis >35		31+1 - 35+0 bis >35	
	longitudinal	querschnitt	longitudinal	querschnitt	longitudinal	querschnitt	longitudinal	querschnitt	longitudinal	querschnitt
<u>Zeitbereich:</u>										
mHR	(↘)	-	↘	↘	-	↘	-	-	-	-
SDNN	-	↗	↗	↗	(↗)	-	(↗)	-	↗	-
RMSSD	↗	-	(↗)	-	(↗)	-	(↗)	-	-	-
SDNN/RMSSD	(↘)	(↗)	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Frequenzbereich:</u>										
LnTP	↗	↗	↗	-	-	-	-	(↘)	(↗)	-
LnVLF	(↗)	↗	↗	-	-	-	(↗)	(↘)	(↗)	-
LnLF	↗	-	↗	-	-	-	-	-	(↗)	-
LnHF	↗	-	-	-	-	-	(↗)	-	(↗)	-
LF_HF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VLF_HF	↘	-	-	-	-	-	(↘)	-	-	-
<u>Informationsbereich:</u>										
AIF_TP	↘	-	(↘)	-	-	-	-	-	-	-
AIF_VLF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↗)
AIF_LF	-	-	↘	(↘)	-	-	↘	-	-	(↘)
AIF_HF	-	-	-	↗	-	(↗)	(↗)	(↗)	(↗)	-
AIF_125	↘	-	↘	-	(↘)	-	-	-	-	-
AIF_long	↘	-	(↘)	-	-	-	-	-	-	-
AIF_NN	↘	-	(↘)	-	-	-	-	-	-	-



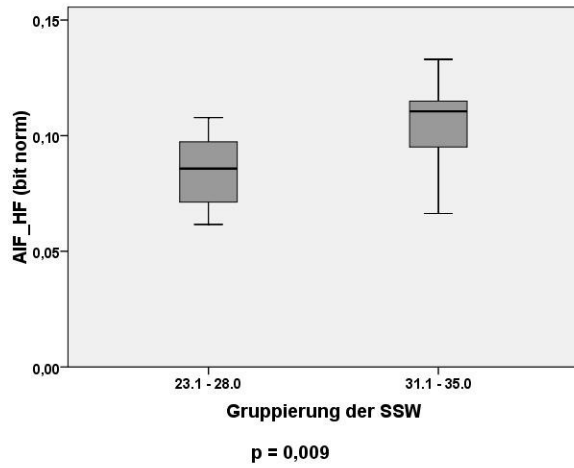


Abb. 13: Signifikante Veränderungen im Querschnitt im aktiven Verhaltenszustand aus Tab.11: mHR, SDNN, TP, VLF, AIF_HF

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit galt der Einschätzung der fetalen Reifungsphasen des ANS aufgrund von HRV Parametern. Hierzu sollten die Hypothesen geprüft werden, ob (1) die Zunahme sympathisch und vagal vermittelter Herzfrequenzfluktuationen zwischen der 24. und 32. SSW anhand geeigneter HRV Parameter quantifizierbar ist und ob (2) ein longitudinales Studiendesign diese Reifung besser erfassen kann als eine Querschnittstudie.

Beide Erwartungen konnten insbesondere im untersuchten aktiven Verhaltenszustand (fHRPB) bestätigt werden. Es wurden HRV Parameter gefunden, welche eine besonders starke Entwicklung jeweils vagal und sympathisch vermittelter Modulation und deren komplexe Interaktion vor der 32. SSW repräsentieren.

Hierbei wurden nicht nur die Ergebnisse vorheriger Arbeiten wie die Zunahme von Parametern sowohl sympathischer als auch vagaler Modulation sowie die Abnahme der mHR (Hoyer et al. 2009, Schneider et al. 2009, Zhuravlev et al. 2002) bestätigt, sondern auch eine genauere zeitliche Erfassung der Reifungsphasen der fetalen Herzfrequenzmuster aufgezeigt.

6.1 Diskussion geeigneter HRV-Parameter in der Längsschnittstudie

Die bessere Erfassung der Reifung in den 10 min Intervallen des aktiven Zustandes, als in den 30 min Intervallen mit unterschiedlichen Zuständen, bestätigt den Einfluss des Zustandes auf die HRV und die Bedeutung der Betrachtung definierter Verhaltenszustände bei der Einschätzung der fetalen Reifung. In den untersuchten 30 min Intervallen liegen unterschiedliche Anteile an aktiven und ruhigen Verhaltenszuständen vor. Trotzdem konnten teilweise tendenziell gleiche reifungsbedingte Veränderungen der HRV in beiden Datensätzen gefunden werden.

6.1.1 Diskussion der Parameter im Zeitbereich

Die mHR sank, wie erwartet, mit fortschreitendem GA deutlich ab (Zhuravlev et al. 2002). So konnten sowohl innerhalb der 30 min, als auch der 10 min Messungen, am Übergang in das dritte Trimester, zwischen der 24. und 35. SSW (RI2), signifikante Abfälle verzeichnet werden.

Zur Interpretation können zwei Aspekte herangezogen werden. Zum einen nimmt in diesem Zeitraum der SS wachstumsbedingt das individuelle Schlagvolumen überproportional zu (DeVore 2005), während das gewichtsbezogene Herzminutenvolumen mit 530 – 530 ml/kg KG über die gesamte zweite Schwangerschaftshälfte in etwa konstant bleibt. Zum zweiten ist wie schon besprochen der Abfall auf die stärker werdenden vagalen Efferenzen zurückzuführen. Zwar fällt die HR physiologischer Weise stetig bis zur Geburt, jedoch zeigte sich in späten SSW keine Veränderung. Grund dafür ist die zunehmende Ausprägung von Herzfrequenz-Akzelerationen, welche mit einer, gegenüber der Basalfrequenz, erhöhten HR einhergehen. Die Akzelerationen steigen mit den Bewegungen des Feten mit zunehmenden GA an (DiPietro et al. 1996, Nijhuis et al. 1982), sind somit auch ein Maß für die Entwicklung und Reifung des Feten (Dawes et al. 1992, Street et al. 1991).

Die Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDNN) steigt unabhängig vom vorherrschenden Verhaltenszustand zwischen der 24. und 35 SSW (RI2) signifikant an. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen einer schnellen Entwicklung des Sympathikus zwischen der 26. und 30. SSW (Ohta et al. 1999).

Jedoch konnte in den 10 min Messungen in späten SSW zusätzlich ein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Dieser kann zum einen auf die verstärkte sympathische Aktivität im aktiven Zustand beruhen, dabei insbesondere auf die steigende Anzahl an Akzelerationen, welche ebenfalls mit der Aktivität des Feten und somit dem fortschreitenden GA korrelieren. Frank et al. und Schneider et al. konnten mit zunehmender fetaler Aktivität eine stetige Zunahme der SDNN in Terminnähe zeigen (Frank et al. 2006, Schneider et al. 2008).

SDNN zählt nicht umsonst zu den am häufigsten untersuchten HRV Indizes, da er genaue Informationen über die sympathische Reifung liefern kann, jedoch muss bei der Interpretation darauf geachtet werden, dass dieser Parameter stärker als andere von Trends und Sprüngen der HR beeinflusst wird (Esperer et al. 2003). Aus diesem Grund ist eine Kontrolle über andere Parameter mit vergleichbarer physiologischer Bedeutung, wie bspw. VLF, ratsam.

Im Gegensatz zu SDNN gilt RMSSD als eine reine Größe der parasympathischen Reifung (Schaffer et al. 2010). Da die vagale Reifung erst im zunehmenden Verlauf der SS an Bedeutung gewinnt bzw. das Optimum der Reifung um die 32. SSW stattfindet, (Ohta et al. 1999), wurden auch vornehmlich in diesem Zeitraum Veränderungen erwartet. Gezeigt hat

sich jedoch im aktiven Verhaltenszustand nur zwischen der 24. und 31. SSW (RI1) ein signifikanter Anstieg und somit früher als erwartet eine Veränderung.

RMSSD gilt als weniger anfällig für Störeinflüsse als bspw. SDNN und wird deshalb für Routine HRV-Analysen empfohlen (Esperer et al. 2003).

Die Entwicklung beider Anteile des ANS steht im Gleichgewicht und ist Ausdruck der gesunden Entwicklung des Feten (Schneider et al. 2009). Mithilfe der sogenannten Sympatho-vagalen-Balance, ausgedrückt durch SDNN/RMSSD kann dieses Gleichgewicht untersucht werden. Signifikante Veränderungen konnten jedoch nicht gefunden werden.

6.1.2 Diskussion der Parameter im Frequenzbereich

Die Parameter des Frequenzbereiches zeigten eine Vielzahl an Veränderungen sowohl im unselektierten (30min) als auch im aktiven Verhaltenszustand (10min). Die Gesamtleistung aller Oszillationen (LnTP) in den sympathisch und parasympathisch zu interpretierenden Frequenzbändern nimmt deutlich am Ende des zweiten Trimesters und am Übergang zum dritten Trimester zu (RI1). Weiterhin wurden tendenzielle Zunahmen in allen Frequenzbereichen im späten SS-verlauf (RI4, RI5) gefunden. Generell gilt, dass die ansteigende Amplitude der HRV im dritten Trimester als Indikator der fetalen Entwicklung des Feten angesehen werden kann (Van Leeuwen et al. 2003).

Der Parameter VLF spiegelt die Reifung des Sympathikus wieder sowie sympathisch vermittelte Regulationen im Körper wie arterielle Blutdruckregulation und der Regulation über das Renin-Angiotensin-System (Taylor et al. 1998). Die signifikanten Anstiege im RI1 im unselektierten Verhaltenszustand sowie in RI2 im aktiven Verhaltenszustand stützen die Ergebnisse von SDNN und belegen sympathische Reifung am Übergang ins dritte Trimester.

LF steigt am Übergang in das dritte Trimester an, bestätigt somit die im Zeitbereich gewonnenen Ergebnisse. Nach bisherigem Wissenstand ist jedoch die Interpretation von LF nicht einheitlich. In einigen Studien gilt er als ein Parameter reiner sympathischer Einflüsse und in anderen als ein Parameter welcher sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität widerspiegelt (Task Force 1996). Da sich die Veränderungen des Parameters jedoch im aktiven Verhaltenszustand zeigen, kann am ehesten von sympathisch vermittelter Aktivität ausgegangen werden. Somit kann LF neben VLF zur Kontrolle von SDNN herangezogen werden. Zusätzlich weist eine Veränderung von LF in der Mitte der SS auf fetales Wohlbefinden hin (Ohta et al. 1999).

Als einziger Parameter im Frequenzbereich spiegelt HF die reine Aktivität des Parasympathikus im ANS wieder. Es konnte im aktiven Zustand ein signifikanter Anstieg im RI1 nachgewiesen werden, welcher sich mit der tendenziellen Zunahme von RMSSD deckt. Somit zeigt sich erneut die frühzeitige Reifung der Aktivität des Parasympathikus. Zusätzlich zur vagalen Komponente ist HF in der Lage Aussagen zu fetalen respiratorischen Mustern (David et al. 2007) zu treffen. Fetale Atembewegungen können bereits ab dem ersten Trimester, mitunter schon in der 10. SSW, im Ultraschall beobachtet werden (Coad J 2007). In diesem Stadium sind sie noch unregelmäßig, intermittierend und schnell. Die Atembewegungen verstärken sich im Laufe der SS, nehmen an Stärke und Frequenz zu und das Atemmuster ist am Ende des dritten Trimesters zu 80% koordiniert und regelmäßig (Nijhuis 2003). Beispielfür hierfür zeigten sich in den späten SSW tendenzielle Veränderungen in HF, sowohl im aktiven als auch im unselektierten Verhaltenszustand. Schon früh wurde erkannt, dass die fetale respiratorische Sinusarrhythmie eine klinische Manifestation des parasympathischen nervalen System darstellt und durch das HF Band identifiziert werden kann (Groome et al. 1994). In späteren Studien wurde die fetale respiratorische Sinusarrhythmie als die Anpassung der HRV an autonome und hämodynamische Veränderungen im respiratorischen System bezeichnet (Wakai et al. 1993).

Somit bieten sich über den Parameter HF weitere Möglichkeiten für spätere Studien, da ein umfassendes Wissen über die fetale Atemmodulation zur Risikostratifizierung beitragen kann.

Im Frequenzbereich können mithilfe des Quotienten VLF/HF Aussagen zur sympatho-vagalen-Balance getroffen werden. Der signifikante Abfall im RI1 stützt dabei die frühe parasympathische Reifung (Schneider et al. 2009).

6.1.3 Diskussion der Parameter im Informationsbereich

Komplexe Regulationsmechanismen des ANS besitzen Einfluss auf die Herzfrequenzkontrolle und können anhand von Komplexitätsparametern eingeschätzt werden.

Der AIF repräsentiert die komplexe Kommunikation innerhalb des ANS (Hoyer et al. 2004) und beschreibt die Vorhersagbarkeit komplexer Datenüberlieferungsprozesse (Van Leeuwen et al. 2006, Van Leeuwen et al. 1999). Durch die hohe Sensibilität im Bezug auf die Variabilität der Herzrate können komplizierte Muster in den RR-Intervallzeiten aufgespürt werden. Dadurch ist es möglich die Risikostratifizierung verschiedener kardialer Erkrankungen zu verbessern, wobei jeder AIF-Parameter die Pathomechanismen seines je-

weiligen Frequenzbereiches oder des jeweiligen komplexen Zusammenwirkens wieder spiegelt (Hoyer et al. 2006).

Besonders im aktiven Verhaltenszustand zeigte sich der AIF, mit einer Vielzahl signifikanter Veränderung, als Bereicherung der Analyse der fetalen Reifung. Hierbei fällt auf, dass nur AIF Parameter aus nicht bandpassgefilterten Daten (AIF_TP, AIF_125, AIF_long und AIF_NN) in der frühen Reifungsphase zwischen der 24. und 31. SSW (RI1) im aktiven Verhaltenszustand abnehmen. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass hier die Entwicklung komplexer nichtlinearer Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen Oszillationen (Frequenzbereichen) bedeutsam ist, was somit zu einer Komplexitätszunahme in allen untersuchten Vorhersagehorizonten führt.

AIF_LF zeigt unabhängig der Verhaltenszustände im RI2 und RI4 signifikante Abfälle. Somit wird im Zeitraum ab der 24. SSW von starker Komplexitätszunahme des Signals ausgegangen. Im Zusammenhang mit dem physiologischen Hintergrund des Parameters stützt dies die Reifung des Sympathikus in diesen Bereichen.

AIF_HF gibt die Komplexität und den Vorhersagewert der vagalen Reifung sowie der Atemmodulation des Feten wieder. Es zeigte sich in den unselektierten 30 min Messungen ein signifikanter Anstieg ab der 32. SSW, welcher eine Zunahme der Vorhersagbarkeit kennzeichnet. Vor dem Hintergrund der nahezu abgeschlossenen vegetativen Reifung in späten SSW und der Aussagekraft über die vagal vermittelte Atemmodulation lässt sich auf eine verbesserte Koordination und zunehmende Regelmäßigkeit der Atembewegungen des Feten mit steigendem GA schließen.

AIF_NN gibt den Informationsfluss über das Zeitintervall von einem Herzschlag zum nächsten an und weist in späten SSW (RI5) einen Abfall auf. Mit steigenden GA, und der damit verbundenen ansteigenden Größe des fetalen Herzens, besitzt es mehr Möglichkeiten zur komplexen Eigenregulation. Die Variationen zeigen sich jedoch nur im unselektierten Verhaltenszustand (30min). Im aktiven Zustand wird die HR zu stark vom Sympathikus angetrieben, weshalb die intrinsische Eigenregulation verloren geht. 2009 beschrieb Hoyer et al. ebenfalls einen Abfall von AIF_NN im ruhigen Verhaltenszustand und einen konstanten Wert des Parameters im aktiven Zustand (Hoyer et al. 2009). Allerdings wurde in dieser Querschnittstudie nur die mittlere Reifung anhand einer linearen Regression über ein gesamtes RI zwischen der 24. und 40 SSW untersucht.

6.1.4 Zusammenfassende Wertung aller Parameter

Die Reifung des Sympathikus zeigt im aktiven Verhaltenszustand tendenziell einen späteren Anstieg als die des Parasympathikus. Deutlich wurde dies durch die signifikanten Veränderungen von SDNN, LnVLF sowie LnLF. Diese Parameter ergänzen sich in ihrer Aussagekraft und liefern gemeinsam ein umfassendes Bild über die sympathische Entwicklung. Zwischen der 24. und 31. SSW (RI1) wurden signifikante Zunahmen dieser Parameter gefunden, welche bis zur 35. SSW (RI2) erhalten blieben. Somit kann von einem wesentlichen Entwicklungsschub im RI1 ausgegangen werden. Dementsprechende Tendenzen liegen auch in den Daten des unselektierten Verhaltens vor.

Die Reifung des Parasympathikus kann im aktiven Zustand ausschließlich im Intervall bis zur 31. SSW (RI1) anhand zunehmender Werte von RMSSD und LnHF quantifiziert werden. Im unselektierten Zustand nahm lediglich LnHF tendenziell zu. Die Ergebnisse stützen den erwarteten Entwicklungsschub des ANS, wobei die HRV Parameter der sympathischer vermittelten Modulation eine höhere Aussagekraft gegenüber den Parametern der parasympathisch vermittelten Modulation besitzen.

Die Komplexitätsparameter zeigten sich vor allem im aktiven Verhaltenszustand als sehr sensitiv. Besonders der Langzeitparameter AIF_long und die Kurzzeitparameter AIF_125 und AIF_NN der nicht bandpassgefilterten Signale konnten Aussagen über die Komplexität innerhalb der Reifung und zusätzlich über die Regulationsfähigkeit des ANS in späten SSW liefern. Daraus kann geschlossen werden, dass hier komplexe Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Frequenzbereichen und damit den verschiedenen autonomen und kardialen Regelkreisen erfasst werden können, was in den einzelnen Frequenzbereichen nicht verdeutlicht werden kann. Weiterhin zeigten sich die Komplexitätsparameter nicht so stark vom Verhaltenszustand abhängig wie die Parameter im Zeit- und Frequenzbereich.

Als Parameter der Sympatho-vagalen-Balance zeigte im RI1 lediglich VLF/HF, basierend auf den fetalen Frequenzbändern (David et al. 2007) signifikante Veränderungen. Dieses entspricht früheren Ergebnissen einer Querschnittstudie über kürzere RI (Schneider et al. 2009).

Generell konnten im aktiven Verhaltenszustand mehr signifikante Veränderungen erfasst werden. Die HRV-Parameter im unselektierten Verhaltenszustand weisen jedoch tendenziell die gleichen Veränderungen auf. Die wechselnden Verhaltenszustände und deren unterschiedlichen Anteile in den 30 min Intervallen verursachen eine hohe Variabilität des

Herzfrequenzmusters. Dementsprechend erscheint, wie erwartet, die selektive Betrachtung der Zustände für die Einschätzung der fetalen Reifung vorteilhafter, was sowohl den aktiven (fHRPB) als auch den ruhigen (fHRPA) Verhaltenszustand einbezieht.

Die Parameter im Zeit- und Frequenzbereich sind entsprechend ihrer einleitend dargelegten physiologischen Zuordnung redundant, weshalb sie sich in der vorliegenden Arbeit gegenseitig stützen konnten. Ob es für die sympathische und vagale Modulation sowie die Gesamtmodulation jeweils am besten geeignete Schlüsselparameter gibt, müsste anhand einer multivariablen Analyse mit größeren Stichproben untersucht werden. Die als aussagekräftig gefundenen Informationsparameter erfassen insbesondere die komplexe Wechselwirkung zwischen den, in Zeit- sowie Frequenzbereich erfassten, Oszillationen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass damit zusätzliche Eigenschaften berücksichtigt werden, welche die klassische HRV Analyse wesentlich erweitern könnten. Auch dieser Vermutung kann nur in einer multivariablen Analyse anhand größerer Stichprobe untersucht werden.

6.2 Längsschnitt vs. Querschnitt

Der Vergleich der unselektierten 30 min Datensätze zwischen den beiden Studiendesigns ist durch deren unterschiedliche Zustandsverteilung beeinflusst und erlaubt somit nur eine bedingte Prüfung der aufgestellten Hypothese. Die Aktivitätszustände beeinflussen die HRV deutlich stärker als die reifungsbedingten Veränderungen (Hoyer et al. 2009, Lange et al. 2009, Schneider et al. 2009, Van Leeuwen et al. 2003), womit in der Interpretation der unterschiedliche Anteil aktiver und ruhiger Zustände berücksichtigt werden muss. So kann vermutet werden, dass die stärkere Zunahme der Frequenzparameter sowie die Zunahme von SDNN/RMSSD im RI1 durch die Verschiebung hin zu einem größeren Anteil aktiven Verhaltenszustandes verursacht wird. Die übrigen Fälle weisen trotz dieser Einschränkung auf, stärker in der Longitudinalstudie, ausgeprägte Veränderungen hin.

Im aktiven Zustand (fHRPB) sind bis auf Ausnahmen (SDNN in RI1, mHR in RI3), die Veränderungen der HRV Parameter stärker bzw. ausschließlich in der Longitudinalstudie ausgeprägt, womit diese Untersuchungshypothese bestätigt wird.

Im ersten Messzeitraum von der 24. bis 29. SSW sind 8 Probandinnen mehr als im Längsschnitt gemessen worden und im Zeitraum von der 32. bis zur 36. SSW 2 Probandinnen mehr. Somit könnten die stärkeren reifungsbedingten Unterschiede in RI1 und RI2 im un-

selektierten Zustand möglicherweise auch auf die größeren Stichproben zurückgeführt werden.

Die noch, in beiden Studienarmen im RI1, gefundene Zunahme der langsamen Frequenzen (LnTP, LnVLF) ist schon bei der Betrachtung des längeren RI2 nicht mehr erkennbar. Die Zunahmen von LnLF, LnHF sowie VLF/HF sind ausschließlich in der Längsschnittstudie erfassbar.

Im Informationsbereich wurden, mit Ausnahme von AIF_HF im RI2, alle signifikanten Änderungen ausschließlich in der Längsschnittstudie gefunden. Diese Änderungen im RI1 weisen auf die oben beschriebene Herausbildung wesentlicher, vom ANS vermittelter, komplexer Regulationsmechanismen in der individuellen Entwicklung hin.

In der Konsequenz lässt sich sagen, dass die hier durchgeführte Längsschnittstudie der vorherigen Querschnittstudie deutlich überlegen ist. Die Variabilität der HRV Muster konnte hierbei sowohl durch Berücksichtigung definierter Verhaltenszustände, als auch durch die studienmethodische Kompensation der interindividuellen Variabilität verringert, und folglich die reifungsbedingten Veränderungen besser erfasst werden.

6.3 Methodenkritik

Es bestanden einheitliche Rahmenbedingungen für alle Probandinnen. Die gewonnenen Daten wurden selbst ausgewertet, wodurch eine mögliche Ergebnisbeeinflussung auf Grundlage verschiedener Untersucher vermieden werden konnte.

Die Dropout Rate und die Terminverschiebungen der Wiederholungsmessungen bewegen sich in einem für prospektive Längsschnittstudien von Probanden üblichen Bereich. Um den Verlauf gleicher Aktivitätszustände zu untersuchen, ist weiterhin das Auftreten gleicher Verhaltenszustände in den Wiederholungsmessungen von Nöten. Bei Messintervallen von 30 min und der Dauer von Verhaltenszuständen von oftmals mehr als 20 min, ist es somit unsicher, ob beide erwartete Zustände (fHRPA und fHRPB) in einer einzelnen Messung auftreten. Noch schwieriger ist es, gleicher Zustände in der Wiederholungsmessung zu finden. In der vorliegenden Arbeit war dies nur für den aktiven Verhaltenszustand (fHRPB) in einer ausreichenden Zahl der Fall. Aus diesem Grund wurden neben dem stateunabhängigen 30 min Intervall nur die aktiven Zustände über 10 min in der individuellen Entwicklung verfolgt. Innerhalb der zum Vergleich herangezogenen Querschnittstudie bestanden, die sich aus einer Wiederholungsmessungen ergebenden, Einschränkungen nicht.

Die für die longitudinale Studie gebildeten Paare von Wiederholungsmessungen führten zu Gruppengrößen die eine adäquate statistische Auswertung insbesondere in den frühen SSW ($n=16,17,16$) aber auch den späteren SSW ($n=6,9$) ermöglichten. Die Gruppengrößen der Querschnittsstudie lagen in einem ähnlichen Bereich. Ein wesentlicher Einfluss der Gruppengrößen auf die hier vorgestellten explorativen Ergebnisse ist damit unwahrscheinlich.

Bei der unterschiedlichen Verteilung der Zustände in beiden Studienarmen kann ein subjektiver Faktor durch die klassifizierenden Personen ausgeschlossen werden, da es sich um denselben Personenkreis handelte, welcher die Klassifizierung blind hinsichtlich der beiden Studien durchführte. Es kann für die ungewöhnlich unterschiedliche Verteilung der Zustände kein Grund gefunden werden, zumal die Probanden ein ähnliches GA aufwiesen. Somit muss der vermehrte aktive Zustand innerhalb der Längsschnittstudie als zufällig angesehen werden.

Stark beeinflusst wird die HRV vom GA und der mHR (Lange et al. 2005) sowie dem fetalen Aktivitätszustand (Pillai und James 1990b, Visser et al. 1993). Das Geschlecht des Feten und die Tageszeit der Messung scheinen dagegen keine Auswirkung auf die Ergebnisse zu haben (Lange et al. 2005). Trotzdem wurden alle Informationen im Rahmen der Studie erfasst und bei der Auswertung der Daten berücksichtigt. Jedoch wurde durch die, im Methodenteil, beschriebenen Ausschlusskriterien eine Vorauswahl getroffen.

Die fMKG, als verwendete Untersuchungsmethode, eignet sich aufgrund ihrer hohen zeitlichen Genauigkeit und dem besten Signal-Rausch-Verhältnis (van Leeuwen et al. 1995) sehr gut zur Analyse der fetalen HRV. Nachteile der Methode ergeben sich in dem hohen Kostenfaktor und der aufwendigen technischen Handhabung. Geschultes Personal ist zur Durchführung der Messungen und Erhebung der Daten aufgrund komplexer Instrumentenanordnung obligat (Peters et al. 2001). Dennoch bietet das fMKG entscheidende Vorteile. Nicht vermeidbare Störungen elektrischer Felder durch die mütterliche Bauchdecke entfallen im Vergleich zum fEKG. Ein weiterer wichtiger Vorteil für die Berechnung von HRV-Parametern besteht in der hohen zeitlichen Auflösung der Herzschlagzeitreihe und somit in der besonderen Genauigkeit der RR-Intervallmessung. Nur durch diese Voraussetzungen können die HRV-Parameter im Frequenzbereich und besonders im nicht-linearen Bereich genau bestimmt werden (van Leeuwen et al. 1995). Jedoch sind dem fMKG auch Grenzen gesetzt. Der Abstand vom Messgerät zum Feten muss so gering wie möglich sein, da sich mit zunehmendem Abstand die Amplitude des magnetischen Feldes der fetalen Herzaktion exponentiell verringert (Stinstra 2001). Zur Vermeidung dieser

Schwierigkeit wurde der schon besprochene Ultraschall vor Beginn jeder Messung zur Lokalisation des fetalen Herzens durchgeführt, da sich nur durch eine ausreichend hohe Amplitude die RR-Intervall Abstände zuverlässig detektieren lassen.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnten geeignete Parameter für weitere Untersuchungen der sympatho-vagalen Reifung herausgearbeitet werden. Der AIF hat sich dabei, neben den bisher etablierten HRV-Parametern, als besonders wertvoll erwiesen, da neben der Reifung der einzelnen vegetativen Anteile und deren Überlagerung auch genauere Aussagen über die Entwicklung der komplexen Interaktionen der verschiedenen kardialen, vagalen und sympathischen Regulationsmechanismen getroffen werden konnten. Mit Hilfe weiterer Forschung im Bereich der Komplexitätsparameter könnten auch in Zukunft wertvolle Information über die vielschichtige Reifung des fetalen Organismus gewonnen werden.

Bisherige Studien, vorrangig im Querschnitt, lieferten bereits umfassende Daten über die Entwicklung des ANS. Jedoch lag oftmals die interindividuelle Variabilität der untersuchten HRV-Parameter in der Größenordnung der reifungsbedingten Änderung. Die deutlich empfindlichere Erfassung der fetalen Reifung und Entwicklung, der durch das ANS gesteuerten Modulation der HRV, im longitudinalen Studiendesign weisen auf die Möglichkeit hin, auf dieser Grundlage eine individuelle Diagnostik aufbauen zu können. Hierbei müssen die Verhaltenszustände berücksichtigt werden.

Die durchgeführten 30 min Messungen sind für Routineuntersuchungen nicht ausreichend, da die Erfassung derselben Aktivitätszustände nicht gewährleistet werden kann. Neben dem hier untersuchten aktiven Verhaltenszustand sind die Reifungsparameter im ruhigen Verhaltenszustand bisher noch nicht in einer Längsschnittstudie untersucht worden. Längere Messungen sind allerdings mit der verfügbaren Technik noch nicht zuverlässig in der notwendigen Präzision möglich, bzw. sind auch über die Compliance der Probandinnen der Methode oftmals Grenzen gesetzt.

In weiterführenden Studien zur Erweiterung und Validierung der hier vorgestellten Methodik sollten möglichst alle Aktivitätszustände einbezogen werden um Unterschiede innerhalb der Reifung, insbesondere auch zu Risikoschwangerschaften, differenzierter zu erfassen. Damit könnten Vorarbeiten für ein breites klinisches Monitoring geleistet werden, was allerdings die erfolgreiche Entwicklung verbesserter oder alternativer Messtechniken voraussetzt.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Reifung parasymphatisch und sympathisch vermittelter Aktivität am Ende des zweiten und dem Übergang zum dritten Trimester anhand

dementsprechend interpretierter HRV Parameter aufgrund des longitudinalen Studiendesigns quantitativ klar beschrieben werden. Damit konnte ein wesentlicher Eckpunkt für die weiterführenden Arbeiten gesetzt werden.

8 Literatur- und Quellverzeichnis

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213 (4504):220-222.
- Chaffin DG, Goldberg CC, Reed KL. 1991. The dimension of chaos in the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (5 Pt 1):1425-1429.
- Coad J DM, Hrsg. 2007. *Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe*. Amsterdam: Urban & Fischer, Elsevier GmbH.
- Comani S, Mantini D, Lagatta A, Esposito F, Di Luzio S, Romani GL. 2004. Time course reconstruction of fetal cardiac signals from fMCG: independent component analysis versus adaptive maternal beat subtraction. *Physiol Meas*, 25 (5):1305-1321.
- 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*, 102 (3):1057-1064.
- Davidson SR, Rankin JH, Martin CB, Jr., Reid DL. 1992. Fetal heart rate variability and behavioral state: analysis by power spectrum. *Am J Obstet Gynecol*, 167 (3):717-722.
- Dawes GS, Moulden M, Redman CW. 1992. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol*, 80 (4):673-678.
- DeVore GR. 2005. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med*, 10 (6):515-541.
- DGAUM, Hrsg. 2006. *Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin. Leitlinien*.
- DiPietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Hilton SC, Johnson TR. 1996. Fetal neurobehavioral development. *Child Dev*, 67 (5):2553-2567.
- DiPietroPaolo D, Muller HP, Erne SN. 2005. A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats. *Phys Med Biol*, 50 (10):2415-2426.
- Donnerstein RL, Scott WA, Lloyd TR. 1990. Spontaneous beat-to-beat variation of PR interval in normal children. *Am J Cardiol*, 66 (7):753-754.
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Heart rate variability - classical and new analysis methods.
- Frank B, Pompe B, Schneider U, Hoyer D. 2006. Permutation entropy improves fetal behavioural state classification based on heart rate analysis from biomagnetic recordings in near term fetuses. *Med Biol Eng Comput*, 44 (3):179-187.
- Gerstner T, Sprenger J, Schaible T, Weiss C, Koenig S. 2010. [Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability at different gestational weeks]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 214 (1):11-14.
- Gibbs DL, Piccuch RE, Graf JL, Leonard CH, Farrell JA, Harrison MR. 1998. Neurodevelopmental outcome after open fetal surgery. *J Pediatr Surg*, 33 (8):1254-1256.

- Goldberger AL. 1990. Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications to cardiac electrophysiology. *Ann Biomed Eng*, 18 (2):195-198.
- Goncalves H, Bernardes J, Rocha AP, Ayres-de-Campos D. 2007. Linear and nonlinear analysis of heart rate patterns associated with fetal behavioral states in the antepartum period. *Early Hum Dev*, 83 (9):585-591.
- Groome LJ, Mooney DM, Bentz LS, Singh KP. 1994. Spectral analysis of heart rate variability during quiet sleep in normal human fetuses between 36 and 40 weeks of gestation. *Early Hum Dev*, 38 (1):1-9.
- Hon EH, Quilligan EJ. 1968. Electronic evaluation of fetal heart rate. IX. Further observations on "pathologic" fetal bradycardia. *Clin Obstet Gynecol*, 11 (1):145-167.
- Hoyer D, Leder U, Hoyer H, Pompe B, Sommer M, Zwiener U. 2002. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med Eng Phys*, 24 (1):33-43.
- Hoyer D, Pompe B, Friedrich H, Zwiener U, Baranowski R, Muller-Werdan U, Schmidt H. 2004. Autonomic Information Flow during awakeness, sleep, and multiple organ dysfunction syndrome assessed by mutual information function of heart rate fluctuations. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1:628-630.
- Hoyer D, Friedrich H, Frank B, Pompe B, Baranowski R, Zebrowski JJ, Schmidt H. 2006. Autonomic information flow improves prognostic impact of task force HRV monitoring. *Comput Methods Programs Biomed*, 81 (3):246-255.
- Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, Tetschke F, Di Pietro Paolo D, Hauelsen J, Schleusner E, Schneider U. 2009. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Hum Dev*, 85 (6):379-386.
- Karin J, Hirsch M, Akselrod S. 1993. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res*, 34 (2):134-138.
- Lange S, Van Leeuwen P, Geue D, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2005. Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*, 43 (4):481-486.
- 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 (2):131-135.
- Lewis MJ. 2003. Review of electromagnetic source investigations of the fetal heart. *Med Eng Phys*, 25 (10):801-810.
- Malik M, Camm AJ. 1993. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72 (11):821-822.
- Menendez T, Hrsg. 1998. Pränatale Registrierung fetaler Herzaktionen mit Magnetokardiographie. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Miller DA, Rabello YA, Paul RH. 1996. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*, 174 (3):812-817.
- Nijhuis JG. 2003. Fetal behavior. *Neurobiol Aging*, 24 Suppl 1:S41-46; discussion S47-49, S51-42.
- Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. 1982. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6 (2):177-195.

- Ohta T, Okamura K, Kimura Y, Suzuki T, Watanabe T, Yasui T, Yaegashi N, Yajima A. 1999. Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther*, 14 (2):92-97.
- Oostendorp TF, van Oosterom A. 1991. Modelling the fetal magnetocardiogram. *Clin Phys Physiol Meas*, 12 Suppl A:15-18.
- Peters M, Crowe J, Pieri JF, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med*, 29 (5):408-416.
- Pillai M, James D. 1990a. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child*, 65 (1 Spec No):39-43.
- Pillai M, James D. 1990b. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 76 (5 Pt 1):812-816.
- Porges SW, Furman SA. 2011. The Early Development of the Autonomic Nervous System Provides a Neural Platform for Social Behavior: A Polyvagal Perspective. *Infant Child Dev*, 20 (1):106-118.
- Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G. 1994. Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? *Br J Obstet Gynaecol*, 101 (10):866-870.
- RCOG, Hrsg. 2001. The use of electronic fetal monitoring - the use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Schaffer L, Burkhardt T, Tomaske M, Schmidt S, Luzi F, Rauh M, Leone A, Beinder E. 2010. Effect of antenatal betamethasone administration on neonatal cardiac autonomic balance. *Pediatr Res*, 68 (4):286-291.
- Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, Hatzmann W. 2005. [Magnetocardiography--a possible supplementary method for early detection of fetal distress in high-risk pregnancies]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 209 (1):38-41.
- Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Daumer M, Reinhard J, Gronemeyer D, Hatzmann W. 2007. [Fetal heart rate variation in magnetocardiography and cardiotocography--a direct comparison of the two methods]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 211 (5):179-184.
- Schmidt R LF, Heckmann M, Hrsg. 2010. *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer Verlag.
- Schneider H HP, Schneider KTM, Hrsg. 2006. *Die Geburtshilfe*. Berlin: Springer Verlag.
- 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 (2):215-226.
- 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 (5):433-441.
- Steding S, Hrsg. 1979. *Human Embryologie - Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Berlin: Springer Verlag.

- Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kaehler C, Horigome H, Shigemitsu S, Peters MJ. 2002. Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *BJOG*, 109 (11):1235-1243.
- Stinstra JG. 2001. The reliability of the fetal magnetocardiogram. Proefschrift Universiteit Twente, Enschede.
- Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. 1991. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (3):515-523.
- Task Force. 1996. guidelines Heart-Rate-Variability.
- Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. 1998. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98 (6):547-555.
- Taylor MJ, Smith MJ, Thomas M, Green AR, Cheng F, Oseku-Afful S, Wee LY, Fisk NM, Gardiner HM. 2003. Non-invasive fetal electrocardiography in singleton and multiple pregnancies. *BJOG*, 110 (7):668-678.
- Thornburg KL, Reller MD. 1999. Coronary flow regulation in the fetal sheep. *Am J Physiol*, 277 (5 Pt 2):R1249-1260.
- Van Leeuwen P, Cysarz D, Lange S, Gronemeyer D. 2006. Increase in regularity of fetal heart rate variability with age. *Biomed Tech (Berl)*, 51 (4):244-247.
- van Leeuwen P, Schussler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. 1995. [Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 55 (11):642-646.
- 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 (3):259-269.
- Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23 (11):909-916.
- Visser GH, Mulder EJ, Stevens H, Verweij R. 1993. Heart rate variation during fetal behavioural states 1 and 2. *Early Hum Dev*, 34 (1-2):21-28.
- Wakai RT, Wang M, Pedron SL, Reid DL, Martin CB, Jr. 1993. Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev*, 35 (1):15-24.
- Warner MR, Loeb JM. 1986. Beat-by-beat modulation of AV conduction. I. Heart rate and respiratory influences. *Am J Physiol*, 251 (6 Pt 2):H1126-1133.
- Wisser J, Dirschedl P. 1994. Embryonic heart rate in dated human embryos. *Early Hum Dev*, 37 (2):107-115.
- Zhuravlev YE, Rassi D, Mishin AA, Emery SJ. 2002. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev*, 66 (1):1-10.

9 Anhang

CRF

Biomagnetische Untersuchungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralnervöser Reifung und dessen Störung durch Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und Glucocorticoidgabe

Patientenidentifikationsnummer (Pat_ID)
(wird autom. vom PC vergeben)

Initialen und Geb.- Dat. der Mutter

--	--	--	--	--	--

Vo Na dd mm yy

Projektleitung

PD Dr. Dirk Hoyer
Biomagnetisches Zentrum Jena
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee
07740 Jena
Tel .03641/9325795
dirk.hoyer@biomag.uni-jena.de

OA Dr. Uwe Schneider
Frauenklinik
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel. 03641/ 933547
UWE.Schneider@med.uni-jena.de

Studienarzt : Dr. Uwe Schneider

Ansprechpartner:

Dr. Uwe Schneider
Frauenklinik
Friedrich Schiller Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel.03641/ 933547
UWE.Schneider@med.uni-jena.de

Jana Ziegler
Frauenklinik
Friedrich Schiller Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel. 03641/933259
JANA.Ziegler@med.uni-jena.de

allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien	Pat_ID _____
Ist die Mutter älter als 18 Jahre?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Durchführung der Messung, zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen und der erhobenen Daten, sowie der Daten des ungeborenen Kindes und der Daten, welche im Zuge des Follow up's erhoben werden (studienspezifisch) vor?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Ist das Gestationsalter bekannt?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Liegt eine Mehrlingsschwangerschaft vor?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Liegt eine fetale Arrhythmie vor?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Liegen kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns vor?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Liegen sonstige Fehlbildungen vor? (Feindiagnostik)	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
Sind chromosomale Aberationen bekannt?	1 = nein 2 = ja <input type="checkbox"/>
_____ Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie	_____ Unterschrift des Ausfüllers

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung
Pat_ID _____

Messungs_ID MKG _____
Messungs_ID MEG _____

Droht der Probandin eine Frühgeburt, welche jedoch therapiert wurde/wird?

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wenn ja, bitte ausfüllen

Medika- menten – Name	Einnahme	Dosis pro Einheit	Einheit mg/ml	Häufig keit	Therapie – Start	Therapie- Stop	andauerd
Tokolytika	Ja / Nein						Ja / Nein
Betamimetik a (Bolostokoly se/Partusiste n/ Fenoterol)	Ja / Nein						Ja / Nein
NO-Pflaster	Ja / Nein						Ja / Nein
Nifedipin	Ja / Nein						
Indomethaci n	Ja / Nein						
systemische Antibiotika	Ja / Nein						

Liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung vor ?

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wurde Glucocorticoid gegeben?

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wenn ja, dann bitte Datum angeben!

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m y y y

Datum und Uhrzeit der Messung _____

Unterschrift des Ausfüllers _____

Biomagnetische Untersuchung Pat_ID _____	MKG / MEG	Messungs_ID MKG _____ Messungs_ID MEG _____	
---	-----------	--	--

Lage des Kindes 1 = I. SL
 2 = II. SL
 3 = I. BEL
 4 = II. BEL
 5 = QL
 99 = keine Angaben

normofrequente kindliche Herzaktion 1 = nein (Studienabbruch)
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Abstand des Kopfes _____ cm

Abstand des Herzens _____ cm

Mütterliches EKG – Signal vorhanden ? 1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Dauer des MKG _____ min

Sind Besonderheiten bei der MKG - Messung (z.B. Unwohlsein der Pat., Wehen ect.) aufgefallen? 1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Wenn ja, welche _____

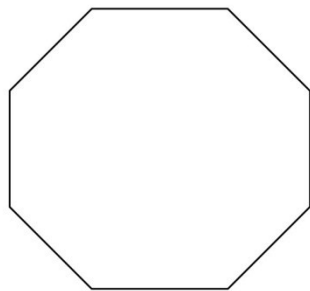
Wurde ein MEG durchgeführt? 1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Dauer des MEG _____ min

Sind Besonderheiten bei der MEG – Messung (z.B. Unwohlsein der Pat., Wehen, Aktivität des Kindes ect.) aufgefallen? 1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Wenn ja, welche _____

Lage des Kindes

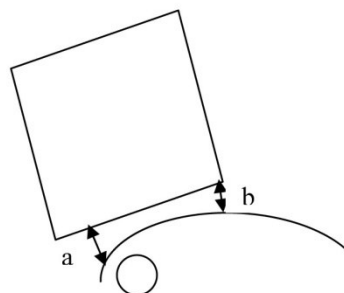


Lage Herz



Lage des Kopfes

Abstand des Kryo vom Bauch



a =
b =

_____ Datum und Uhrzeit des MKG / MEG

_____ Unterschrift des Ausfüllers

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr.- Ing. Habil. D. Hoyer

OA Dr. med U. Schneider,

Dipl.-Ing. Samuel Nowack,

Angelika Stacke,

Jana Ziegler,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift