

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Auditorisch und visuell evozierte Hirnpotentiale
zur Hirnfunktionsdiagnostik bei wachstumsretardierten
Feten (IUGR) und „small for gestational age“- Feten
(SGA)**

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

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

vorgelegt von

Rieder, Nadine Katja

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. D. Wallwiener

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

Tag der Disputation: 17.07.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Allgemein	3
1.2 Grundlegendes über intrauterine Wachstumsretardierung	4
1.3 Grundlagen der fetalen Magnetenzephalographie (fMEG)	11
1.4 Fragestellung	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Probandinnen und deren Einteilung in Studiengruppen	20
2.2 Versuchsablauf	21
2.3 Das fMEG-System.....	26
2.4 Datenanalyse.....	29
2.5 Ermittlung der fetalen Verhaltensstadien	33
2.6 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	36
3.1 Probandenkollektiv	36
3.2 Datenqualität und Detektionsrate	41
3.3 Initiierung einer Normdatenbank	42
3.4 Verteilung der Verhaltensstadien in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe	48
3.5 Vergleich der Latenzzeiten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe.....	53
4 Diskussion.....	66
4.1 Probandenkollektiv	66
4.2 Datenqualität und Detektionsrate	68
4.3 Initiierung einer Normdatenbank	69
4.4 Verteilung der Verhaltensstadien in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe	70
4.5 Vergleich der Latenzzeiten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe.....	72
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	80
7 Erklärung zum Eigenanteil	89
8 Anhang.....	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AER	<i>engl. auditory evoked response</i> = auditorisch evoziertes Potenzial
bpm	<i>engl. beats per minute</i> = Schläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CTG	Kardiotokographie bzw. Kardiotokogramm
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie bzw. Elektroenzephalogramm
et al.	<i>lat. et alii</i> = und andere
fHRP	<i>engl. fetal heart rate pattern</i> = fetales Herzfrequenzmuster
g	Gramm
Hz	Hertz
IUGR	<i>engl. intrauterine growth restriction</i> = intrauterine Wachstumsretardierung
Kap.	Kapitel
m, cm, nm	Meter, Zentimeter, Nanometer
(f)MCG	(fetale) Magnetokardiographie bzw. (fetales) Magnetokardiogramm
(f)MEG	(fetale) Magnetenzephalographie bzw. (fetales) Magnetenzephalogramm
QRS-Komplex	Ausschlag im EKG, der die Ventrikelerregung anzeigt, Verwendung des Terminus zur Beschreibung des entsprechenden Ausschlages im MCG
s.	siehe (Querverweis)
s, ms	Sekunden, Millisekunden
SGA	<i>engl. small for gestational age</i> , der Terminus wird hier verwendet um hypotrophe Feten ohne Plazentainsuffizienz zu beschreiben
SQUID	<i>engl. superconducting quantum interference device</i> = hoche sensible Sensoren zur Messung von Magnetfeldänderungen
SSW	Schwangerschaftswoche post menstruationem
T, pT, fT	Tesla, Picotesla, Femtotesla
Tab.	Tabelle
VER	<i>engl. visual evoked response</i> = visuell evoziertes Potenzial
mW	Milliwatt

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR, engl. intrauterine growth restriction) ist ein Krankheitsbild, bei dem Feten ihr genetisch determiniertes Gewicht aufgrund eines gehemmten Wachstums nicht erreichen [1-3]. Die häufigste Ursache einer IUGR ist die uteroplazentare Insuffizienz, die in einer Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen resultiert [3]. Die gesundheitlichen Folgen für das betroffene Kind können schwerwiegend sein: IUGR wird assoziiert mit erhöhter perinataler Mortalität und Morbidität [2, 4, 5], fetaler Hypoxie [1] und einem breiten Spektrum von Langzeitfolgen, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie [2], eine gestörte neurologische Entwicklung und ein abnormes Größenwachstum [4, 6, 7]. Bis heute gibt es keine wirkungsvolle Therapie um das fetale Wachstum zu verbessern [8, 9]. Zur Senkung der Mortalität ist es daher umso wichtiger den Fetus gut zu überwachen, wachstumsretardierte Feten früh und sicher zu erkennen und bei drohender Dekompensation des fetalen Zustands zum richtigen Zeitpunkt zu entbinden [1, 3, 6].

Zum diagnostischen Vorgehen gehört eine sonographisch durchgeführte fetale Gewichtsschätzung. Bei festgestellter Hypotrophie folgt eine dopplersonographische Untersuchung der Umbilikalarterie auf Plazentainsuffizienz [10]. Dadurch können IUGR-Feten, die ihr Wachstumspotential aufgrund der plazentaren Minderversorgung nicht ausschöpfen können, von konstitutionell hypotrophen Feten differenziert werden [8, 9]. Als IUGR erkannte Feten werden weiterhin überwacht. Der Goldstandard dazu sind Wachstumskontrollen und regelmäßige Dopplersonographien [3, 8], durch die die Fähigkeit des Feten eingeschätzt wird, die Minderversorgung kardiovaskulär zu kompensieren. Die bisherigen Überwachungsmethoden sind jedoch nicht in der Lage die funktionelle Entwicklung des besonders sauerstoff- und glukoseabhängigen Gehirns direkt und nichtinvasiv zu überwachen und somit eventuelle Hirnschäden frühzeitig festzustellen [11, 12]. Zur Schließung dieser Lücke in Diagnostik und Überwachung könnte die fetale Magnetenzephalographie (fMEG) beitragen.

Diese Technik ist dazu geeignet mit hochempfindlichen Sensoren fetale Hirnaktivität nichtinvasiv und in einer sehr hohen zeitlichen Auflösung (<1 ms) zu messen [13-15]. In

einer Studie am fMEG Prototypen in den USA (University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR,USA) wurde erkannt, dass sich hypotrophe und eutrophe Feten bezüglich der Latenzzeiten ihrer Hirnantworten auf Stimulation unterscheiden [11]. Um einen weiteren Schritt in Richtung klinische Einsatzfähigkeit der fetalen Magnetenzephalographie in der Risikoschwangerenbetreuung gehen zu können, müssen diese Unterschiede der Latenzzeiten evozierter Hirnpotentiale bei hypotrophen Feten klarer eingeordnet werden. Von Bedeutung ist inwiefern ein Unterschied der Latenzzeiten bei IUGR-Feten aufgrund einer Plazentainsuffizienz nachweisbar ist im Gegensatz zu konstitutionell hypotrophen Feten. Außerdem müssen Normbereiche für die Latenzzeiten der Hirnantworten gesunder Feten definiert werden.

1.2 Grundlegendes über intrauterine Wachstumsretardierung

1.2.1 Definition

Der Terminus „Small for Gestational Age“ (SGA) wird verwendet, wenn das Neugeborene zu klein für das Gestationsalter ist und ist eine rein deskriptive Klassifikation. Als Grenzen werden hierfür ein Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile der Norm gewählt [2, 6, 16]. In anderen Definitionen wird die fünfte oder dritte Perzentile als Grenzwert festgelegt [9]. Eine Vielzahl endogener und exogener Einflussfaktoren kann dazu führen, dass ein Kind sein genetisch determiniertes Wachstumspotential nicht ausschöpfen kann, was als Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR- „Intrauterine Growth Restriction“) bezeichnet wird [1-3, 17, 18]. Folge kann ein SGA- Wachstum sein [3, 4]. Beide Termini sind nicht gleichzusetzen. Es gibt Feten, die aufgrund einer pathologischen Wachstumsrestriktion ihr genetisch determiniertes Geburtsgewicht nicht erreichen (IUGR), mit ihrem Gewicht dennoch im Normbereich liegen und somit nicht als SGA auffallen [19]. Ebenso gibt es gesunde, konstitutionell bedingte SGA- Kinder, die den unteren Bereich der Normalverteilung des Geburtsgewichts repräsentieren [17, 18].

Bei etwa 50-70 % der SGA-Feten ist das geringe Gewicht konstitutionell bedingt [3, 8], Manning gibt diesen Anteil sogar mit 80-85 % an [20]. IUGR betrifft 2-5% aller Geburten in Industrieländern [3] bzw. 5-10 % aller Schwangerschaften [9], Kupferminc et al.

zufolge nur 3% aller Schwangerschaften [21]. Die Rate an IUGR in Entwicklungsländern wird auf das Sechsfache der Rate von Industrieländern geschätzt [22].

Der Vollständigkeit halber muss erwähnt werden, dass die IUGR in früheren Studien häufig nach Campbell und Thoms in zwei Formen unterteilt wurde [23]: die symmetrische Wachstumsrestriktion, bei der normale Körperproportionen vorliegen und eine ausgewogene Durchblutung angenommen wurde, und die asymmetrische Wachstumsrestriktion mit vergrößertem Kopfumfang und reduziertem Bauchumfang [9]. Letzteres galt als Zeichen einer Mangeldurchblutung des Körpers mit vorrangiger Durchblutung von Herz, Hirn und Nebennieren im Rahmen einer plazentaren Insuffizienz [9]. Diese Einteilung ist aufgrund vieler Überschneidungen im Bereich von Ätiologie und Manifestation der beiden Formen nur eingeschränkt anwendbar [24] und mittlerweile durch dopplersonographische Diagnostik überholt [9].

1.2.2 Ätiologie

Eine intrauterine Wachstumsretardierung kann fetale, plazentare, maternale und umweltbedingte Ursachen haben:

Als fetale Ursachen einer IUGR sind Fehlbildungen, Chromosomenanomalien (besonders Triploidie und Trisomie 18) und nichtchromosomale Syndrome mit Minderwuchs (wie das Russel- Silver- Syndrom), Stoffwechselerkrankungen und intrauterine Infektionen (Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalie, Herpes) bekannt [3, 25, 26]. Auch Mehrlingsschwangerschaften und plazentare Pathologien, wie chromosomale Mosaikmuster der Plazenta [27], Plazenta praevia und multiple Infarkte, können eine IUGR verursachen [3, 4, 26, 28]. Zu den wichtigsten maternalen Ursachen zählen Präeklampsie, arterielle Hypertonie, Thrombophilie [29], Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Mangelernährung und Anämie [3, 26, 28, 30]. Diese maternalen Faktoren sowie toxische Einflüsse, wie Nikotin, Alkohol, Drogen und Medikamente, können zu einer uteroplazentaren Insuffizienz führen [26, 28, 30, 31]. In Industrienationen ist die uteroplazentare Insuffizienz als Folge einer Präeklampsie die deutlich häufigste Ursache einer IUGR [3].

1.2.3 Neonatales Outcome und Langzeitfolgen

IUGR spielt eine entscheidende Rolle in der perinatalen Mortalität und Morbidität [2, 4, 5]. Letztere liegt bei IUGR um das sechs- bis achtfache höher als bei eutrophen Kindern [3, 32]. IUGR verursacht mehr als 20 % aller intrauterinen Fruchttode [2]. . Neugeborene mit IUGR können an Polycythämia vera, intraventrikulärer Hämorrhagie, Blutgerinnungsstörungen, nekrotisierender Enterokolitis und Hypothermie leiden [26, 33-35]. IUGR wird zudem assoziiert mit dem Mekoniumaspirationssyndrom, fetaler Hypoglykämie, dem Atemnotsyndrom bei Neugeborenen, der Neugeborenenensepsis, intrapartaler Asphyxie und Azidose [6, 33, 35, 36]. Diese Erkrankungen sind auch in Zusammenhang zu sehen mit der Rate an Frühgeburtlichkeit. Diese liegt bei antenatal detektierter IUGR fünfmal höher als bei anderen Schwangerschaften, hauptsächlich aufgrund medizinisch indizierter Entbindungen [37].

Mögliche Langzeitfolgen von IUGR sind Störungen der neurologischen Entwicklung [4, 6, 7]. Die klinische Relevanz ist enorm, Botero und Lifshitz (1999) zufolge fand sich die Diagnose IUGR bei 40% der neurologisch auffälligen Kinder [38]. Weitreichende neurologische Folgen sind die infantile Zerebralparese (selten) und kognitive Defekte, die oft mit einem schlechteren Bildungsniveau einhergehen und zu einem niedrigen sozioökonomischen Status führen [35, 39]. Manche Betroffene haben Verhaltensstörungen und leiden unter psychischen und sozialen Problemen [7, 39]. Als somatische Auswirkungen von IUGR zeigen sich eine geringe Körpergröße und degenerative Erkrankungen im Erwachsenenalter wie Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen [35, 40, 41].

1.2.4 Therapie und Interventionen

Bis heute gibt es keine wirkungsvolle Therapie um das fetale Wachstum zu verbessern [8, 9]. Zu den bisher getesteten und verworfenen therapeutischen Ansätzen zählen die maternale (oral/ intravenös) und fetale (intraamnial) hyperkalorische Ernährung, maternale Hämodilution, Hyperoxygenierung und Supplementation von Aminosäuren, Proteinen, Wachstumsfaktoren, atrialem natriuretischen Peptid (ANP) oder Medikamenten wie Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Betamimetika [42-46].

Einige Studien zeigen eine Wirksamkeit von L-Arginin und Sildenafil in der Therapie von IUGR, andere kamen zu unklaren Ergebnissen. Eine Metaanalyse von Chen et al. (2016) fasst die bisherige Datenlage zusammen. Sie kommt zu dem Schluss, dass eine L-Arginin- Einnahme bei IUGR-Feten zu einer Steigerung des Geburtsgewichts und der Schwangerschaftsdauer führt. Über das klinische Outcome bei Einnahme von L-Arginin lässt sich jedoch keine Aussage treffen. Über die Wirksamkeit einer Sildenafil- Einnahme in der Therapie der IUGR gibt es ebenfalls nur wenig Information. Um eine ausreichende Aussagekraft zu erreichen müssen große Multicenterstudien erfolgen [47].

Sinnvoll in der Therapie der IUGR erscheinen die Beendigung von Nikotin- oder Drogenabusus und die Behandlung fetaler Infektionen und maternaler Erkrankungen um kausale Faktoren der IUGR zu beseitigen [6, 42]. Symptomatisch wird neben Bettruhe und guter Ernährung die Gabe von Glukokortikoiden zur Lungenreifungsinduktion empfohlen [6, 42].

Da darüber hinaus therapeutisch nicht viel erreicht werden kann, ist es umso wichtiger den Fetus gut zu überwachen, den Entbindungszeitpunkt und -modus richtig zu wählen und in einer spezialisierten Klinik zu entbinden [6, 8]. Bei Zeichen einer Verschlechterung des fetalen Zustands ist die Entbindung indiziert [9]. Problematisch ist dies bei einer im Schwangerschaftsverlauf früh aufgetretenen IUGR: Hier muss das Risiko von Folgeschäden durch die ungünstigen Bedingungen in utero und das Risiko, das eine Frühgeburtlichkeit mit sich bringt, abgewogen werden [1].

1.2.5 Angewandte Diagnostik und Überwachung

Die diagnostische Herausforderung ist IUGR- Feten von konstitutionellen SGA- Feten zu unterscheiden, da letztere im Vergleich zu IUGR- Feten eine sehr gute Prognose haben [8, 48]. Die Hauptkomplikation einer IUGR während der Schwangerschaft ist die fetale Hypoxie [1]. Eine frühzeitige Diagnosestellung und kontinuierliche Überwachung der IUGR-Feten bis zur Geburt ist sehr wichtig um irreversible Schäden bei Dekompensation des fetalen Zustands zu vermeiden, die Mortalität zu senken und wenn nötig zum richtigen Zeitpunkt eine Entbindung einzuleiten [1, 3, 6]. Die Diagnosestellung der IUGR erfolgt in der Regel bereits während der Schwangerschaft [3]. Da die IUGR, wie bereits erwähnt, in den meisten Fällen Folge einer uteroplazentaren Insuffizienz ist,

wird hier nur der für diese Gruppe zutreffende diagnostische Weg beschrieben. Goldstandard bei der Diagnosestellung und Überwachung ist dabei eine mehrstufige Diagnostik, die neben biometrischen Daten auch Hinweise auf eine Plazentainsuffizienz und auf den fetalen Zustand berücksichtigt [3]:

Mit Hilfe einer auf biometrischen Daten basierenden fetalen Gewichtsschätzung, zum Beispiel nach der Methode von Hadlock et al. [49], wird ermittelt, ob der Fetus mit seinem Gewicht unter der zehnten Perzentile der Norm für das entsprechende Gestationsalter liegt und damit zur Gruppe der SGA zählt [3]. Teilweise sind betroffene Kinder bereits vorher durch eine geringe Uterusgröße bei der Messung des Fundusstands aufgefallen [9].

Zur Überwachung von IUGR-Feten werden in regelmäßigen Abständen Kardiotokographien (CTG) geschrieben und Dopplersonographien maternaler und fetaler Gefäße durchgeführt [3, 8]. Die Dopplersonographie ermöglicht die Differenzierung plazentainsuffizienzbedingter IUGR-Feten von konstitutionellen SGA-Feten und damit die Diagnosestellung einer IUGR [8, 9]. Sie gibt Aufschluss über die Geschwindigkeit des Blutflusses und ermittelt den Gefäßwiderstand in den betrachteten Gefäßen [3].

Geeignet sind Dopplersonographien der Arteriae uterinae [3], sie haben einen prädiktiven Stellenwert in der Diagnostik von Präeklampsie und IUGR.

Ab der 23. Schwangerschaftswoche ist es zudem möglich, durch Dopplersonographie der Umbilikalarterie ein erhöhtes Risiko des Feten für IUGR festzustellen [10]. Ein erhöhter Gefäßwiderstand im Sinne eines abgeschwächten, fehlenden bis hin zu einem reversen enddiastolischen Blutfluss in dieser Arterie sind Zeichen einer placentaren Dysfunktion- die Abstufung gibt den Schweregrad der Plazentapathologie wieder [50, 51].

Bei fortgeschrittener Manifestation der IUGR zeigt sich auch in der Arteria cerebri media ein pathologisch veränderter Blutfluss. Bei der Dopplersonographie dieser Hirnarterie kann eine hypoxämiebedingte Zentralisierung des fetalen Kreislaufes durch einen erniedrigten Gefäßwiderstand erkannt werden (sog. brain sparing) [3, 52] und deutet somit die Dekompensation des Feten an.

Die Untersuchung des Ductus venosus lässt Rückschlüsse auf kardiale Funktion zu und beschreibt ebenfalls die Kompensationsfähigkeit des Feten [53]. Pathologische Werte

bei Dopplersonographie des Ductus venosus stellen sich somit bei kardialer Dekompensation ein und sind Zeichen einer akuten Bedrohung des Feten.

Ein konstitutionell bedingter SGA- Fetus zeigt bei diesen Untersuchungen in der Regel normale Werte [54].

Basierend auf Veränderungen des Dopplerprofils und des CTGs wurde 1993 von Pardi et al. eine Abstufung in Schweregrade der IUGR vorgeschlagen [55]. Bei Feten mit pathologischen Werten in der Dopplersonographie und Kardiotokographie besteht ein erhöhtes Risiko für Hypoxämie [56]. Außerdem hat sich vor allem in angelsächsischen Ländern das sogenannte biophysikalische Profil zur Überwachung etabliert [3, 8]. Dieser Score besteht aus einem kardiotokographischem Nonstress- Test, der sonographisch ermittelten Fruchtwassermenge, dem fetalem Tonus sowie der Atem-, Körper- und Extremitätenbewegungen [9].

1.2.6 Weitere diagnostische Methoden/Möglichkeiten

Fetale Magnetresonanztomographie erzielt bezüglich fetaler Gewichtsschätzungen bessere Ergebnisse als Sonographie [57, 58], wird jedoch aufgrund des hohen Kostenfaktors nicht routinemäßig dazu eingesetzt [59]. Es bestehen außerdem Hoffnungen, dass mit Hilfe von Magnetresonanztomographie und diffusionsgewichteten Aufnahmen bei fetaler Magnetresonanztomographie drohende cerebrale Ischämie und eine beeinträchtigte neurale Entwicklung erkannt werden können [59]. Die Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts über Chordozentese ist eine invasive Untersuchung und wird daher wenn möglich vermieden, zumal mit der Dopplersonographie eine gute, nicht- invasive diagnostische Methode zur Verfügung steht [8]. Weitere diagnostische Methoden sind die serologischen Bestimmungen mehrerer Marker im maternalen Blut (Aktivin A, Inhibin A, Insulin- like growth factor 1, fetale DNA), die bei IUGR erhöht bzw. erniedrigt sind [60-62]. Diese Methoden werden derzeit noch erforscht [8]. Außerdem könnte fetale elektrische Hirnaktivität prinzipiell als Elektroenzephalogramm an der mütterlichen Bauchwand nichtinvasiv abgeleitet werden, allerdings ist das Signal durch die mütterliche Bauchwand und das Fruchtwasser so geschwächt und räumlich beeinflusst, dass die Signale nicht verlässlich detektierbar sind [14].

1.2.7 Grenzen der klinisch angewandten diagnostischen Verfahren

Angesichts der Tatsache, dass sich krankheitsbedingte Änderungen im CTG erst spät im Krankheitsverlauf zeigen und in der Regel pathologische Werte in der Dopplersonographie schon vorher erkannt werden [63], eignet sich die Kardiotokographie nur als additive Diagnostik zur Beurteilung des Wohlbefindens von IUGR-Feten [8].

Auch das biophysikalische Profil zeigt auffällige Werte erst spät. Liegt keine - für IUGR typische - Oligohydramnie vor, fehlen zudem Informationen über den fetalen kardiovaskulären Zustand [10, 64].

Die oben beschriebene Methode der Dopplersonographie leistet einen guten Beitrag zur Differenzierung zwischen IUGR- und gesunden SGA-Feten, zur Überwachung von IUGR-Feten und damit auch zur Senkung der Häufigkeit pränataler medizinischer Eingriffe, sowie der Mortalität und Morbidität wachstumsretardierter Kinder [22, 51, 65, 66]. Obwohl die Sonographie als Goldstandard bei der Diagnose einer IUGR gilt [9], ist die Sensitivität bei routinemäßig gescreenten Fällen mit 30% deutlich niedriger als bei unter Studienbedingungen gescreenten Fällen (Sensitivität 80-90%) [37]. Die Schwachstelle der Dopplersonographie liegt bei der Diagnostik und Überwachung von IUGR-Feten in der Spätschwangerschaft [3, 9]. Dann sind dopplersonographische Parameter weniger verlässlich [3]: So können bei IUGR-Feten normale Dopplermuster der Umbilikalarterien vorkommen und eine hypoxämiebedingte Senkung des Gefäßwiderstands der Arteria cerebri media aufgrund des physiologisch sehr gering werdenden Widerstands dieser Arterie nicht erkannt werden [3].

Zusammenfassend kann man sagen, dass es trotz der heutigen Methoden zur Diagnosestellung und Überwachung von IUGR-Feten momentan keine zufriedenstellenden Möglichkeiten gibt die neurofunktionelle Entwicklung direkt und nichtinvasiv zu überwachen und somit Folgen auf die Hirnfunktionsentwicklung bei IUGR frühzeitig festzustellen [9, 11, 12]. Dies wäre jedoch wichtig um den fetalen Zustand bei IUGR zu beurteilen und über den Entbindungszeitpunkt entscheiden zu können [11]. Zur Schließung dieser Lücken in Diagnostik und Überwachung könnten zwei neue Verfahren beitragen: die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die fetale Magnetenzephalographie (fMEG).

Beide Verfahren haben in den vergangenen Jahren in der Forschung gezeigt, dass sie für eine nichtinvasive direkte Untersuchung der funktionellen Hirnentwicklung von Feten geeignet sind [67]. Die funktionelle Magnetresonanztomographie gibt über die Messung des cerebralen Blutflusses vor und nach einem Stimulus Aufschluss über die Hirnaktivität bestimmter Hirnregionen [59] und liefert durch die Bildgebung gleichzeitig anatomische Informationen [67]. Nachteile sind die geringe zeitliche Auflösung (1-2 s pro Schnittbild) und die bisher nicht endgültig geklärte Frage, ob die fetale Exposition mit starken Magnetfeldern Konsequenzen hat [59, 68]. Im Gegensatz zur funktionellen Magnetresonanztomographie ist die fetale Magnetenzephalographie eine komplett passive Messmethode [69]. Indem sie das Magnetfeld misst, welches bei Hirnpotentialen entsteht, ist sie die direkte Ableitung der Hirnaktivität [15]. Sie gibt keine anatomischen Informationen, hat jedoch zeitlich eine sehr hohe Auflösung (<1 ms) [15, 67].

1.3 Grundlagen der fetalen Magnetenzephalographie (fMEG)

1.3.1 Geschichtlicher Hintergrund

Menschliche Hirnaktivität basiert auf elektrischen Strömen in Neuronen. Diese erzeugen dabei ein magnetisches Feld. Sowohl elektrische als auch magnetische Hirnsignale können auf nichtinvasive Weise gemessen werden. Hans Berger gelang 1924 mit der Elektroenzephalographie (EEG) die erste Aufzeichnung elektrischer Hirnsignale. 1968 folgte David Cohen, der als erster die magnetischen Felder des Hirns detektierte und damit den Grundstein für die sogenannte Magnetenzephalographie (MEG) legte.

Aufgrund der Schwierigkeit die sehr schwachen fetalen Hirnsignale durch den Bauch der Mutter hindurch zu detektieren waren EEG- und MEG-Messungen lange Zeit nur postpartal möglich [14]. Dass sich das visuelle System bereits in der Fetalzeit bis zur vollständigen Funktionalität entwickelt zeigten Woods und Plessinger (1986) daher mit invasiver Diagnostik: Sie detektierten bei fetalen Lämmern Hirnantworten auf Lichtstimuli, indem sie Elektroden implantierten und die Hirnsignale direkt von der fetalen Kopfhaut ableiteten [70]. Die Reifeentwicklung des auditiven Systems wurde etwas später mithilfe sonographischer Diagnostik durch Hepper und Shahidullah (1994) bewiesen. Sie verzeichneten ab der 27. Schwangerschaftswoche bei 96 % der Feten

sonographisch detektierte motorische Reaktionen auf 250 Hz- und 500 Hz- Tonstimuli [71].

Zur nichtinvasiven Messung fetaler Hirnantworten eignet sich Magnetenzephalographie besser als Elektroenzephalographie: Die Ableitung fetaler elektrischer Ströme an der mütterlichen Körperoberfläche ist schwierig, da das mütterliche Gewebe durch seinen elektrischen Widerstand und die räumlichen Streuung das ursprüngliche Signal sehr abschwächt [14]. Im Gegensatz zu elektrischen Potentialen durchdringen magnetische Felder Knochen und Gewebe unverfälscht [72] und sind daher auf der mütterlichen Körperoberfläche besser detektierbar [14].

1985 setzten Blum, Saling und Bauer erstmalig die Magnetenzephalographie zur nicht-invasiven Messung fetaler Hirnantworten ein [73]. Es gelang ihnen mit einem 1-Sensor-Gerät eine Hirnantwort auf auditorische Stimulation bei einem Feten abzuleiten [73]. Weitere Versuche der MEG- Ableitung an Feten folgten mit mäßigem Erfolg: Wakai et al. ermittelten 1996 bei 4 von 14 Feten auditorisch evozierte Potentiale mit einem 7-Sensoren-Gerät [74]. Das Problem bei der Signalableitung war ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis. Die sehr schwachen fetalen Hirnmagnetfelder wurden zu stark durch umliegende Magnetfelder überlagert.

Ein Durchbruch gelang im Jahr 2000. Damals wurde an der University of Arkansas for Medical Sciences (Little Rock, Arkansas, USA) das erste speziell auf fetale Messungen ausgerichtete MEG-Gerät installiert, ein sogenanntes fMEG-Gerät (fetale Magnetenzephalographie) [75]. Besonderheiten an diesem Messsystem sind die sitzende Position der Mutter und eine an den schwangeren Bauch angepasste Sensorenschale mit hoher Sensorendichte (n=151) in optimaler Anordnung, was eine Signalableitung über den gesamten mütterlichen Abdomenbereich erlaubt. Das biomagnetische Feld wurde mit einer Abtastrate von 312,5 Hz aufgezeichnet. Durch in die Sensorenfläche integrierte Referenzsensoren konnte der Einfluss externer Störgeräusche verringert werden [76]. Zusätzlich führte die technische Optimierung der Sensoren in Form einer Erhöhung der Gradiometerbasislänge zu einer höheren Tiefensensibilität. Bereits in der ersten Pilotstudie mit dem neuen Gerät zeigte sich eine verbesserte Detektionsrate: In 14 von 22 Untersuchungen konnte ein auditorisch evoziertes Potential identifiziert werden [77, 78].

Seit 2008 steht in Tübingen das weltweit zweite fMEG-Gerät, welches in Zusammenarbeit der Tübinger Wissenschaftler mit den Forschern aus Little Rock basierend auf den bisherigen Erfahrungen entwickelt wurde. Dabei wurde unter anderem die Anzahl der Sensoren ($n=156$) und die Abtastrate ($610,352$ Hz) erhöht sowie der Sitzkomfort optimiert, was längere Messzeiten und eine höhere Signaldichte ermöglicht [79]. Ziel ist es mit einem interdisziplinären Forschungsteam (Neurowissenschaftler, Ingenieure, Physiker, Psychologen, Gynäkologen, Kinderärzte) die klinische Einsatzfähigkeit der fetalen Magnetenzephalographie vorzubereiten.

1.3.2 Funktionsprinzip der fetalen Magnetenzephalographie

Bei der fetalen Magnetenzephalographie werden mit hochempfindlichen Sensoren, sogenannten SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), Magnetfelder gemessen, die durch elektrische Ströme in biologischem Gewebe erzeugt werden [13, 14]. Diese Supraleiter können elektrischen Strom ohne Widerstand leiten und dadurch kleinste magnetische Felder (bis zu $1 \text{ fT} = 10^{-15}$ Tesla) in einer sehr hohen zeitlichen Auflösung messen (<1 ms) [15]. Daher sind sie für die Messung der biomagnetischen Felder bei fetaler Herzaktivität (ca. 10^{-12} T) und fetalen Hirnströmen (ca. 10^{-14} T) geeignet [15]. Neben den fetalen Hirnsignalen (fMEG) und den Herzsignalen (fMCG) sind weitere biomagnetische Felder detektierbar, das maternale Magnetokardiogramm und uterine Muskelaktivität (Magnetomyogramm) [67, 68]. Zusätzlich erfasst das hochsensitive Gerät auch Artefakte, die zum Beispiel durch fetale oder maternale Bewegungen entstehen [67, 68].

Mittels fMEG können die spontane Hirnaktivität und evozierte Hirnpotentiale ab der 28. Schwangerschaftswoche abgeleitet werden [68]. Zur Stimulation der evozierten Hirnpotentiale kommen Tonstimulation und Lichtstimulation zum Einsatz [67, 68, 80]. Eine AER (engl. auditory evoked response) ist die neuroelektrische Antwort des auditiven Kortex auf einen Tonstimulus [67], eine VER (engl. visual evoked response) die kortikale Hirnantwort auf Lichtstimulation [81].

Töne aus der Umgebung werden durch mütterliches Gewebe und Fruchtwasser frequenzabhängig gedämpft: Frequenzen unter 400 Hz werden nicht abgeschwächt, darü-

ber nimmt die Absorption um ca. 6 dB pro Oktave zu, bis zu einem Maximalwert von 30 dB bei 4000 Hz [82]. Der bei Tonstimulation intrauterin am fetalen Ohr ankommende Schalldruckpegel beträgt leicht gedämpft ca. 90 dB. Von dort wird der Schall vorwiegend durch Knochenleitung zum Innenohr übertragen, was zu einer weiteren Dämpfung der Schallleitung führt [83]. Intraabdominelle Lärmquellen wie Darmgeräusche, Atmung, Herzschlag und arterielle Pulse überschatten die Tonstimulation somit nicht [82].

Im Frequenzbereich der eingesetzten Lichtstimulation (600-700 nm) gibt es kein photochemisches Risiko für das menschliche Auge und die Haut [84]. Der Lichtstimulus hat eine deutlich niedrigere Intensität als das Licht an einem sonnigen Tag (ca. 100 000 Lux) [67]. Der am stärksten limitierende Faktor bezüglich der anwendbaren Leuchtkraft bei Lichtstimulation ist der thermische Effekt von Bestrahlung auf mütterlicher Haut [84]. Dieser Effekt ist jedoch in den fMEG- Versuchsansätzen vernachlässigbar gering, eine merkliche Erwärmung der mütterlichen Haut findet nicht statt.

Um die Hirnaktivität isoliert betrachten zu können werden mit Hilfe einer Software Umgebungsgeräusche herausgefiltert und die Signale maternaler und fetaler Herzaktivität mit einem Algorithmus aus dem Datensatz entfernt, da sie 100-1000-fach stärker sind als das Hirnsignal und dieses überlagern [68]. Im bearbeiteten Datensatz stellt sich ein evoziertes Hirnpotential als Anstieg der Magnetfeldstärke in Form eines Peak dar [68].

Neben Fetalmessungen können mit dem fMEG-System auch Hirnpotentialmessungen an Neugeborenen durchgeführt werden [68].

Das fMCG, das als Nebenprodukt bei der Messung entsteht, kann selbst diagnostisch verwertet werden: Es gibt den fetalen Herzrhythmus präzise und zuverlässig, ähnlich einem Elektrokardiogramm, wieder und eignet sich somit zur kardiologischen Diagnostik [85-87]. Insbesondere Arrhythmien können dadurch exakt klassifiziert werden [88]. Die fetale Herzfrequenz kann als sogenanntes Kardiogramm, ähnlich einem CTG, aufgezeichnet [85] und fetale Bewegungen anhand von Vektoränderungen der QRS-Komplexe erkannt werden [89]. Daraus lässt sich auf das Verhalten (schlafend/ wach, aktiv/ ruhig) des Feten schließen, das nach Nijhuis et al. in vier Stadien eingeteilt werden kann [90].

1.3.3 Herausforderungen und Grenzen bei fMEG- Messungen

Die Isolierung des fetalen Hirnsignals aus den Rohdaten stellt für die fetale Magnetenzephalographie die größte technische Herausforderung dar [68]: Das Erdmagnetfeld (ca. 10^{-4} T) und andere Umgebungsgeräusche (ca. 10^{-7} T), sind um bis zu elf Zehnerpotenzen stärker als die durch fetale Hirnströme entstehenden biomagnetischen Felder (ca. 10^{-14} T) [14]. Ein in 50 Meter Entfernung bewegtes Auto, zum Beispiel, verursacht ein Störsignal in Höhe von ca. 10^{-8} Tesla [15]. In Hinsicht auf die sehr hohe Sensitivität des fMEG-Systems ist eine magnetisch abgeschirmte Messkammer zur Störfeldunterdrückung unumgänglich. Ist diese vorhanden, bleibt die fetale Bewegung als größter Verursacher störender Interferenzen [91]. Oft bleiben auch Residuen fetaler Herzaktivität, die bei der Herzsignalextraktion nicht aus dem Datensatz entfernt werden konnten. Um ein akzeptables Verhältnis der Signalstärke zur Rauschstärke zu erhalten werden die aufgezeichneten evozierten Hirnsignale gemittelt [92]. Der Einsatz der speziell fetalen MEG-Geräte führt zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses [76].

Auch die fetale Position und das Verhaltensstadium (nach Nijhuis) können eine AER- bzw. VER- Detektion beeinflussen [68]. In einer Studie von Kiuchi et al. (2000) zeigte sich, dass die Rate fetaler Reaktionen (in dieser Studie Herzfrequenzakzelerationen) auf Lichtstimuli je nach Verhaltensstadium variiert [93]. Kiefer et al. stellten fest, dass Stimulation zu einer Veränderung des Verhaltensstadiums (nach Nijhuis) führen kann und die Latenzzeit evozierter Potentiale bei Feten in aktiven Verhaltensstadien kürzer ist als bei ruhigen schlafenden Feten [94].

Ein technischer Nachteil besteht durch die begrenzte räumliche Auflösung und die fehlenden anatomischen Informationen [67, 95]. Um den Ursprung eines detektierten Hirnsignals bestimmen zu können wird zusätzlich ein bildgebendes Verfahren wie die Sonographie benötigt [96]. Diese kommt vor der fMEG- Messung zur Bestimmung der Kindslage und nach der Messung zu deren Kontrolle zum Einsatz. Eine zeitgleiche Erfassung der fetalen Position bzw. Positionsänderungen während der Messung ist nicht möglich. Starke fetale Bewegungen können zwar anhand von morphologischen Änderungen der QRS-Komplexe erkannt werden [89], die Rekonstruktion der genauen Position des Feten gelingt dadurch jedoch nicht.

Die Detektion evozierter Hirnpotentiale durch fetale Magnetenzephalographie gelang in bisherigen Studien erst ab der 28. Schwangerschaftswoche [68]. Herschkowitz (1988)

schreibt in seinem Review, dass Stellreflexe auf vibroakustische Stimulation ab der 24. Schwangerschaftswoche und fetale Reaktionen auf Licht ab der 28. Schwangerschaftswoche detektierbar sind [97]. Die direkte Hirndiagnostik mit evozierten Potentialen wird also unabhängig von technischen Fortschritten auf das dritte Trimenon der Schwangerschaft beschränkt bleiben.

1.3.4 Bisherige fMEG- Studien

In einer der ersten fMEG-Studien von Eswaran et al. (2002) wurde festgestellt dass die Detektionsrate durch serielle Messungen steigt. Insgesamt konnte in 50% der Messungen dieser Studie eine Hirnantwort auf repetitive Tonstimuli festgestellt werden. Da die Probandinnen in dieser Studie mehrfach an Messungen teilnahmen, war schlussendlich bei 80 % der Feten eine Hirnantwort detektierbar. Die Latenzzeiten der Potentiale bewegten sich um 200 ms, die Magnetfeldstärken betrugten 8 – 28 fT [98]. 2004 untersuchten Holst et al. 18 Feten zweiwöchentlich ab der 27. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt und führten nach der Entbindung eine weitere Messung an den Neugeborenen durch. Bei 52 von 63 fetalen Messungen (83%) und bei allen neonatalen Messungen konnten auditorisch evozierte Felder abgeleitet werden [99]. Die mit fMEG-Geräten erreichten Detektionsraten sind somit weitaus höher als alle zuvor erreichten Detektionsraten.

2002 wurde von Eswaran et al. bestätigt, dass sich auch Lichtsignale zur Stimulation bei fetaler Magnetenzephalographie eignen [81]. In einer weiteren Lichtstimulations-Studie konnten bei etwa 60% der Messungen fetale Hirnantworten verzeichnet werden [100]. Die optimale Wellenlänge der Lichtstimuli wurde im Bereich zwischen 630 und 670 nm gefunden [101]. 2005 erkannten Eswaran et al., dass durch einen multimodalen Testansatz mit Ton- und Lichtstimulation die Detektionsrate deutlich verbessert werden kann. In ihrer Studie führten sie 34 Messtermine an insgesamt 11 gesunden Feten durch. Bei jedem Termin stimulierten sie mit beiden Modi. Bei 68 % der Aufnahmen mit Lichtstimulation und 62% der Aufnahmen mit Tonstimulation wurde eine Hirnantwort festgestellt. Definiert man die Antwort als positiv wenn der Fetus auf mindestens eine Stimulationsart pro Messtermin reagiert, steigt die Detektionsrate auf 91 % [102].

Die fetale Magnetenzephalographie hat sich zur Untersuchung der Hirnentwicklung etabliert: Spontane Hirnaktivität eignet sich zur Untersuchung der neurologischen Entwicklung [103]. 2007 gelang es Eswaran et al. spontane Hirnaktivität auch mittels fetaler Magnetenzephalographie zu messen und die typischen Aktivitätsmuster entsprechend einem EEG zu erkennen [104].

Die fetale Magnetenzephalographie eignet sich auch zur Erforschung höherer kognitiver Funktionen: Habituation auf präsentierte Stimuli wird zur Beurteilung der anfänglichen kognitiven Entwicklung erforscht [105, 106] und als möglicher Prädiktor der postnatalen kognitiven Entwicklung gehandelt [107, 108]. 2008 verzeichneten Sheridan et al. in einer fMEG-Studie eine Amplitudenabnahme und eine Latenzzeitzunahme der VER vom ersten zum letzten Stimulus bei Feten ab der 30. Schwangerschaftswoche und Neugeborenen, was als Fähigkeit der Feten zur Habituation gedeutet wurde [109]. Huotilainen et al. (2005) wiesen mittels MEG bei Feten und Frühgeborenen die Fähigkeit zur Diskrimination zwischen Tönen unterschiedlicher Frequenz nach, was als Leistung des Kurzzeitgedächtnisses gilt [110]. Die Diskrimination zweier schnell aufeinanderfolgender Töne konnte in einer MEG-Studie von Sheridan et al. (2010) erst drei Wochen nach Geburt verzeichnet werden, nicht jedoch bei Feten und jüngeren Neugeborenen [111].

Zur Untersuchung der fetalen Hirnentwicklung hat sich die Messung von Latenzzeiten auditorisch und visuell evozierter Potentiale bewährt: Studien von Holst et al. (2005) sowie Schleussner und Schneider (2004) zeigen eine Verkürzung der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale. Sie interpretieren die Verkürzung der Latenzzeiten als Zeichen fortschreitender Hirnreifung im Sinne einer zunehmenden Myelinisierung und damit verbundenen schnelleren Reizleitung [67, 99, 112]. Die fetale Magnetenzephalographie ist somit eine geeignete diagnostische Methode zur Einschätzung der funktionellen Hirnentwicklung.

2013 gelangten Kiefer-Schmidt et al. zu dem Erkenntnis, dass auditorische Stimulation das Verhalten des Feten beeinflusst und gleichzeitig die Dauer der Latenzzeit auf den Stimulus vom Verhaltensstadium (ruhig/ aktiv, schlafend/wach, definiert nach Nijhuis et al., 1982 [90]) abhängig ist. Dieser Studie zufolge weisen ruhige schlafende Feten längere Latenzzeiten auf als aktive schlafende und aktive wache Feten [94].

Bereits 1986 wurden fetale Hirnschäden mit abnormalen Latenzzeiten evozierter Potentiale bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht [113]. Gross et al. (1999) wiesen mittels MEG als erste einen Unterschied der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale zwischen eutrophen und hypotrophen Feten (Feten < 5. Perzentile) ab der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche nach [114]: Die Latenzzeiten der hypotrophen Feten waren signifikant länger als die der eutrophen. Später verglichen Kiefer et al. (2008) in einer fMEG-Studie eutrophe mit hypotrophen (<10. Perzentile) Feten ab der 27. Schwangerschaftswoche und bestätigte Gross Erkenntnis [11].

2012 untersuchten Eswaran et al. wachstumsretardierte (IUGR) und normale Feten zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche auf einen Unterschied in der spektralen Leistungsdichte spontaner Hirnaktivität [115]. Die Autoren fanden heraus, dass sich die beiden Gruppen lediglich zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche signifikant im Delta-, Theta- und Beta- Frequenzbereich unterscheiden, was einen Einfluss von IUGR auf das fetale Hirn vor allem in der frühen Schwangerschaft vermuten lässt [115]. Diese Studien belegen, dass fetale Magnetenzephalographie zur Beurteilung der fetalen Hirnfunktion eingesetzt werden kann.

1.4 Fragestellung

Die fetale Magnetenzephalographie bietet erstmalig die Möglichkeit fetale Hirnfunktionen nichtinvasiv abzuleiten. Dies könnte die bisherigen Überwachungsmethoden bei wachstumsretardierten (IUGR) Feten sinnvoll ergänzen, die ein erhöhtes Risiko einer Hirnentwicklungsstörung haben.

In einer fMEG- Studie wurden bei hypotrophen Feten längere Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale als bei eutrophen Feten festgestellt, wobei beide Gruppen eine Abnahme der Latenzzeiten mit zunehmendem Gestationsalter zeigten [11]. Aufbauend auf dieser Erfahrung wurde die vorliegende Arbeit am neuen Tübinger fMEG konzipiert. Anhand einer Fall-Kontroll-Studie sollten Latenzzeiten evozierter Hirnpotentiale von hypotrophen Feten untersucht werden, die an einer dopplersonographisch nachgewiesenen Plazentainsuffizienz (IUGR) leiden. Parallel dazu wurden hypotrophe Kinder ohne Anzeichen einer Plazentainsuffizienz (SGA) gemessen. Beide Gruppen wurden mit einem Normkollektiv verglichen, bei dem die Messungen in den gleichen Schwanger-

schaftswochen durchgeführt wurden. Für alle Messungen wurde das Verhaltensstadium des Feten nach Nijhuis et al. (1982) [90] bestimmt. Um die Rate detektierter Hirnantworten positiv zu beeinflussen, wurde mit Ton- und Lichtstimulation gearbeitet [102]. Es wird hypothetisiert, dass die IUGR-Feten im Vergleich zu den SGA- und eutrophen Feten längere Latenzzeiten der Hirnantworten vorweisen.

Parallel dazu wurde anhand einer longitudinalen Messreihe gleicher Art an eutrophen Kindern die Entwicklung der Latenzzeiten im Gestationsverlauf zur Initiierung einer Normdatenbank erfasst.

Das Ziel war es mit den Ergebnissen dieser Arbeit die Annahme der AER- und VER-Latenzen als Marker der funktionellen fetalen Hirnentwicklung am fMEG-System in Tübingen zu belegen und den Nutzen zur IUGR-Überwachung aufzuzeigen.

2 Material und Methoden

2.1 Probandinnen und deren Einteilung in Studiengruppen

Für diese Studie wurden Schwangere ab der 28. Schwangerschaftswoche rekrutiert. Mehrlingsschwangerschaften, fetale Infektionen, chromosomale Störungen und kongenitale Defekte sowie Totgeburten wurden ausgeschlossen. Frauen mit Klaustrophobie konnten aufgrund der Messung in einer engen Kammer nicht in die Studie aufgenommen werden. Außerdem war eine Studienteilnahme für Frauen mit metallischen Implantaten oder nicht abnehmbaren Piercings aufgrund des Störpotentials metallischer Gegenstände bei der Messung nicht möglich (s. Kap. 2.3.1).

In die Kontrollgruppe wurden gesunde Probandinnen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf aufgenommen, deren Feten bzw. Neugeborene sich eutroph entwickelten und ein Geburtsgewicht zwischen der zehnten und neunzigsten Perzentile aufwiesen. Probandinnen mit hypotrophen Feten bzw. Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile bildeten die beiden Studiengruppen. Während der Schwangerschaft wurden bereits Gewichtsschätzungen nach Hadlock et al. [49] vorgenommen um eine vorläufige Zuweisung zur Kontroll- bzw. Studiengruppe zu ermöglichen.

Die Unterteilung der hypotrophen Feten in die beiden Studiengruppen IUGR und SGA gelang mit der dopplersonographischen Ermittlung des Umbilikalarterienwiderstands: Ein pathologisch erhöhter Gefäßwiderstand oberhalb der 90. Perzentile für die entsprechende Schwangerschaftswoche wurde als Nachweis für eine uteroplazentare Perfusionsstörung betrachtet. Fiel dies während der Schwangerschaft auf, wurde die Hypotrophie als intrauterine Wachstumsrestriktion gedeutet und die entsprechenden Kinder der IUGR-Gruppe zugeordnet. Bei einem unauffälligen Gefäßwiderstand unter der 90. Perzentile lag kein Anhalt für eine Plazentainsuffizienz vor, weshalb diese Kinder als konstitutionell zu klein der SGA-Gruppe zugewiesen wurden. Abbildung 1 veranschaulicht die Kriterien der Gruppeneinteilung.

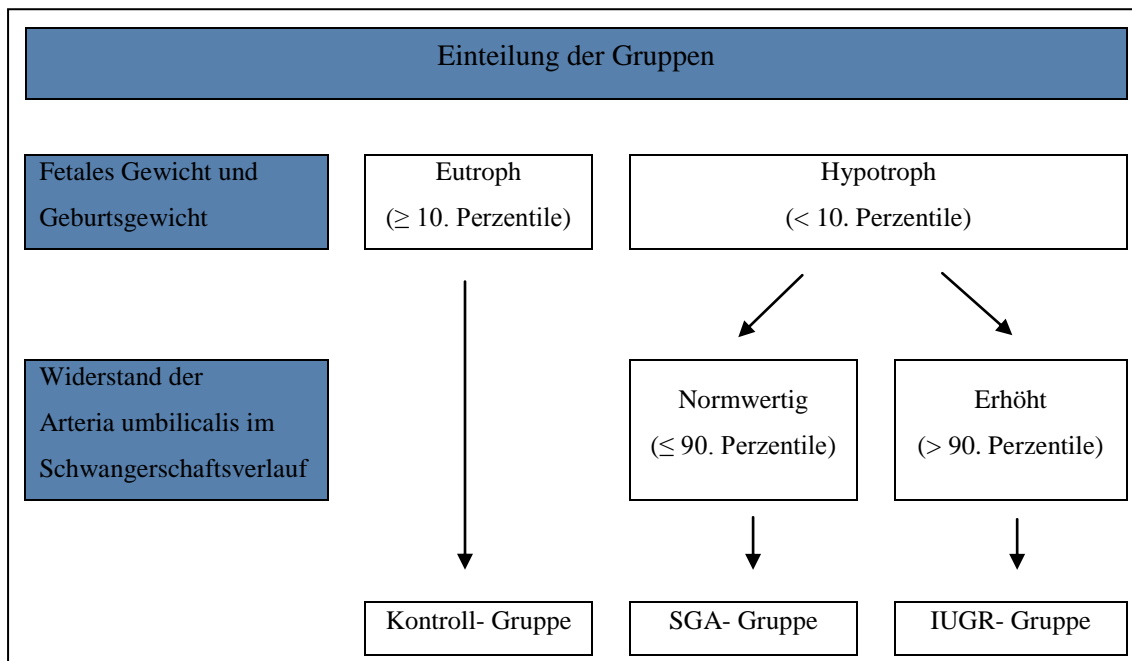


Abb. 1: Vorgehensweise bei der Einteilung in die Studiengruppen (Kontroll-, SGA- und IUGR-Gruppe). SGA = engl. small for gestational age, IUGR = engl. intrauterine growth restriction.

Die Rekrutierung der Probandinnen sowie die sonographischen Gewichtsschätzungen und dopplersonographischen Messungen der Umbilicalarterie erfolgten an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Zusätzlich meldeten sich einige Probandinnen, die über die Homepage oder den Flyer von dieser Studie erfuhren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (Projektnummer:476/2008MPG1).

2.2 Versuchsablauf

Die Studie war als Fall-Kontroll-Studie konzipiert. Zum Vergleich der Latenzzeiten evozierter Hirnpotentiale zwischen eutrophen Feten und hypotrophen Feten mit und ohne Wachstumsrestriktion sollten Messungen in möglichst vielen verschiedenen Schwangerschaftswochen stattfinden. Für die longitudinale Messreihe der eutrophen Kinder zur Initiierung einer Normdatenbank waren zweiwöchentliche fMEG- Messungen bis zum Entbindungstermin sowie eine neonatale Messung innerhalb der ersten zwei Lebenswochen vorgesehen. Pro Messung wurden drei jeweils zehnminütige Para-

digmen aufgezeichnet: mit Tonstimulation (Audio), mit Lichtstimulation (Light) und eine Spontanmessung ohne Stimulation (Spont). Letztere wurde zur Auswertung kindlicher Herzsignale im Rahmen einer anderen Dissertation aufgezeichnet.

2.2.1 Anamnese und Aufklärung

Die Anamnese erfolgte durch einen Anamnesebogen (s. Anhang), zu dem die Probandinnen bei ihrer ersten Messung befragt wurden. Bei Folgemessungen wurde die Anamnese aktualisiert. Es wurde eine vollständige Anamnese erhoben. Diese umfasste insbesondere fetale Auffälligkeiten und mütterliche Erkrankungen vor und während der Schwangerschaft, den errechneten Entbindungstermin, vorherige Schwangerschaften, Medikation und Raucheranamnese. Nach Entbindung wurde die Anamnese mit den Geburtsdaten des Kindes vervollständigt. Besonderes Interesse galt dem Geburtsmodus, dem Gestationsalter bei Entbindung, den Apgar-Werten, dem pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes sowie einer eventuellen Hospitalisation des Neugeborenen in der pädiatrischen Abteilung. Diese Daten konnten klinikintern abgerufen werden oder im Fall einer externen Geburt per Fragebogen eingeholt werden.

Es wurde darauf hingewiesen, dass die erhobenen Daten vertraulich behandelt und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Die Untersuchung hatte weder diagnostische noch therapeutische Konsequenz für die Probandin oder ihr Kind. Eine fMEG-Untersuchung birgt keine gesundheitlichen Risiken. Es erfolgte die Aufklärung über Ziele der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme und den Ablauf der Untersuchung. Eine exemplarische Einwilligungserklärung findet sich im Anhang.

2.2.2 Voruntersuchungen und Messvorbereitungen

Nach Anamnese und Aufklärung wurden Blutdruck und Herzfrequenz der Schwangeren bestimmt und im Messprotokoll (s. Anhang) festgehalten. Um das Wohlbefinden des Feten zu bestätigen wurde ein 30-minütiges CTG gemäß den AWMF-Leitlinien (AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) [116] geschrieben. Bei einem suspekten oder pathologischen Befund wurde

die Probandin umgehend zur Kontrolle und Überwachung in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen überwiesen.

Unmittelbar vor der Messung wurde die Kindslage mit genauer Position des Kopfes mittels abdominaler Sonographie (Logiq 500MD, GE, UK) bestimmt. Eine fetale Gewichtsschätzung nach Hadlock [49] wurde durchgeführt, falls nicht innerhalb der vorherigen 10 Tage eine Fetometrie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt wurde, auf deren Daten zugegriffen werden konnte. Bei der Sonographie wurden zur internen Qualitätssicherung der Messung zusätzlich die Distanzen der Augen und Ohren, der Falx cerebri und des Herzens zur mütterlichen Bauchdecke sowie deren Dicke gemessen.



Abb. 2: Probandin in Messposition auf dem fMEG-Gerät (Quelle: fMEG- Zentrum, Universität Tübingen).

Um Artefakte bei der Messung zu vermeiden sollte die Probandin alle metallischen Gegenstände ablegen und metallfreie Kleidung tragen, die bereitgestellt wurde. Aus demselben Grund erfolgte die Messung in einer magnetisch abgeschirmten Messkammer (s. Kap. 2.3.1).

Die Schwangere setzte sich auf den sattelartigen Sitz - das sogenannte „Tail“ - des fMEG-Geräts und lehnte sich nach vorne gegen den „Dewar“, sodass ihr Bauch vom konkaven Sensorenfeld umgeben war (Abb. 2). Das Risiko eines Vena-cava-Kompressionssyndroms, das bei Rückenlage vor allem im dritten Trimenon auftritt [117], wurde somit vermieden. Ein entspanntes und möglichst ruhiges Sitzen der Probandin war erforderlich um biomagnetische Störfelder durch Muskelkontraktionen zu vermeiden. Daher wurde vor Messbeginn auf Sitzkomfort geachtet, die Sitzhöhe passend eingestellt, die Schwangere mit Kissen ausgestattet und mit einem Gurt vor dem Rutschen auf dem Gerät gesichert. Zur weiteren Entspannung wurde jeder Probandin Musik während der Messung angeboten. Diese wurde von einem CD-Player außerhalb der Messkammer mittels Luftleitung durch einen Kunststoffschlauch in Ohrstöpsel übertragen.

Die Position des kindlichen Kopfes wurde mit einer Lokalisationsspule - dem sogenannten „Headcoil“ - markiert, das an entsprechender Stelle auf dem Bauch der Mutter fixiert wurde. Mit dieser Hilfe konnte später im Datensatz der kindliche Kopf in Bezug zum Sensorenfeld lokalisiert werden. Ein Gürtel mit drei weiteren Lokalisationsspulen wurde der Probandin um den Bauch gelegt. Diese markierten den Rücken, die linke und die rechte Flanke. Dadurch konnten Bewegungen der Probandin während der Messung festgestellt werden.

Bei Neugeborenenmessungen wurde am fMEG-Gerät eine spezielle Baby liege angebracht, die der Form des Sensorenfeldes angepasst war. Mit Kissen und Tüchern wurde das Kind so auf diese Liege gebettet, dass der Kopf im unteren Bereich der Sensorenfläche lag. Die Mutter oder der Vater saßen auf einem Stuhl neben dem Kind um es bei Bedarf zu beruhigen. Die Kinder wurden möglichst schlafend gemessen, weshalb die Mutter gebeten wurde das Kind vor der Messung zu stillen.

Zur Übertragung der Stimuli wurde der Probandin bei Aufnahmen mit Tonstimulation ein weiches Gummikissen, bei Lichtstimulation ein sogenanntes Lichtpad auf den Bauch gelegt (s. Kap. 2.3.2). Bei Follow-up-Messungen von Neugeborenen mit Tonstimulation wurde anstelle des Gummiballons ein Ohraufsatz, der über das kindliche Ohr geklebt wurde, zur Tonübertragung verwendet. Das Kind wurde auf die Seite gedreht, damit der im Temporallappen lokalisierte primäre auditive Kortex der Sensorenfläche so nah wie möglich war. Bei der Lichtstimulationsmessung von Neuge-

borenen wurden diese auf den Rücken gelegt. Der im Occipitallappen lokalisierte primäre visuelle Kortex war somit nah an der Sensorenfläche. Das Lichtpad wurde über dem Gesicht des Kindes mit einem Abstand von ca. 75 cm aufgehängt.

Zur Überwachung der Schwangeren bzw. Neugeborenen und um Kontakt während der Messung zu ermöglichen waren eine Kamera und eine Gegensprechanlage installiert, die nach dem Schließen der Messkammer auf Funktionsfähigkeit getestet wurden. Danach wurde bei der Messung einer Schwangeren die Lage der vier Lokalisationsspulen in Bezug zum Sensorenfeld. Dann wurde die Messung gestartet.

2.2.3 Messablauf

Anhand der aufgezeichneten QRS- Komplexe fetaler und maternaler Herzsignale wurden die Herzfrequenzen während der Messung überwacht. Für die Auswertung relevante Störfaktoren wie starke Bewegungen der Schwangeren oder Schreien des Säuglings bei Neugeborenenmessungen wurden notiert.

Die Dauer der Messung betrug 30 Minuten: jeweils zehn Minuten Tonstimulation, Lichtstimulation und Spontanmessung. Im Messablauf folgte die Licht- auf die Tonstimulation. Eine umgekehrte Reihenfolge wurde für später in die Studie aufgenommene Probandinnen angewendet um einem möglichen Einfluss der Stimulationsreihenfolge auf die Studienergebnisse vorzubeugen. In der Hälfte der Messungen wurden die Spontanaufnahmen den beiden Stimulationen vorangestellt, in der anderen Hälfte erfolgten sie danach. Bei Messungen von Neugeborenen wurde die Spontanaufnahme immer an den Schluss gestellt, da die Messungen aufgrund von kindlicher Unruhe häufig abgebrochen werden mussten und die Sequenzen mit Stimulation von größerem Interesse waren.

Am Stimulationswechsel konnte sich die Probandin zeitlich orientieren, da zum Wechsel die Messung kurz unterbrochen wurde.

2.2.4 Nachuntersuchung und Evaluation

Nach der Messung wurde die Lage der vier Lokalisationsspulen in Bezug zum Sensorenfeld mit den Ausgangswerten abgeglichen und im Protokoll vermerkt, um müt-

terliche Lageveränderungen während der Messung festzustellen. Die Kindslage sowie die genaue Position des kindlichen Kopfes und die Distanzen der Augen und Ohren zur Bauchdecke wurden mittels Sonographie kontrolliert. So konnte eine Veränderung der Kindslage während der Messung bemerkt werden. Unklar bleibt jedoch wann genau im Verlauf der Messung der Fetus die Position gewechselt hat [90].

In einem Evaluationsbogen (s. Anhang) wurden neben dem Befinden der Probandin die fetale Bewegungsaktivität und eine eventuell vorhandene Wehentätigkeit während der Messung erfragt.

2.3 Das fMEG-System

Die technische Ausstattung und die Details der Stimulation und Datenanalyse basieren auf den Erfahrungen mit dem ersten fetalen Magnetographen an der University of Arkansas für Medical Sciences, Little Rock USA [11, 77, 99]. Diese wurden dort etabliert, am Tübinger Gerät aufgegriffen und in Teilen weiter entwickelt [94, 118].

2.3.1 Technische Ausstattung des fMEG-Geräts

Gemessen wurde mit einem fMEG- System (VSM MedTech Ltd., Port Coquitlam, Kanada), das speziell zur Untersuchung der funktionellen Hirnentwicklung von Feten entwickelt wurde [104]. Das Sensorenfeld besteht aus 156 hochsensiblen Gradiometern, sogenannten SQUID (Superconducting Quantum Interference Device). Diese brauchen extrem niedrige Temperaturen um elektrischen Strom ohne Widerstand zu leiten und dadurch kleinste magnetische Felder wie die der fetalen Hirnströme detektieren zu können [15]. Im Tübinger fMEG- System wird flüssiges Helium (-269°C) zur Kühlung der Sensoren verwendet.

Das Sensorenfeld überzieht die Schale des Dewars (Abb. 3). Die Sensoren sind darauf mit einem durchschnittlichen Abstand von 2,5 cm zueinander angeordnet. Durch die Sensorenfläche wird bei der Schwangeren der Bereich zwischen unterstem Rippenbogen und Symphyse abgedeckt (Abb. 4). 29 zusätzliche, in die Sensorenfläche integrierte Referenzsensoren detektieren externe Störgeräusche, was zur qualitativen Verbesserung

der Datensätze beiträgt. Das magnetische Feld wurde während der Messungen mit einer Abtastrate von 610,352 Hz aufgezeichnet.



Abb. 3: Aufsicht auf die Sensorenschale des fMEG-Systems (Quelle: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas for Medical Sciences, USA).

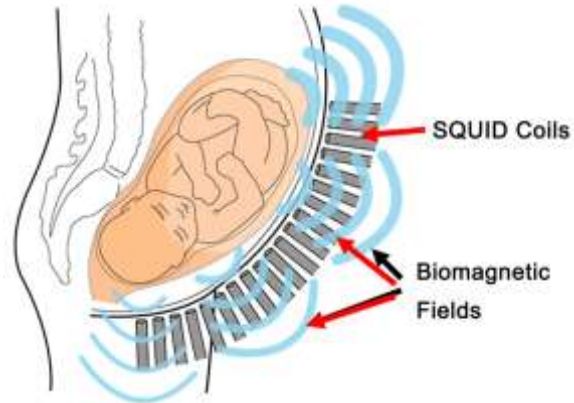


Abb. 4: Schematische Darstellung der Sensoren des fMEG-Systems in Bezug zur Probandin. SQUID Coils (superconducting quantum interference device) = hoche sensible Sensoren zur Messung von Magnetfeldänderungen, biomagnetic fields = biomagnetische Felder (Quelle: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas for Medical Sciences, USA).

Störende Magnetfelder, wie das Erdmagnetfeld (ca. 10^{-4} T) und andere Umgebungssignale wie beispielsweise von technischen Geräten (ca. 10^{-7} T), sind um bis zu zehn Zehnerpotenzen stärker als die durch fetale Hirnströme entstehenden biomagnetischen Felder (ca. 10^{-14} T) [14]. Ein in 50 Meter Entfernung bewegtes Auto, verursacht zum Beispiel ein Störsignal in Höhe von ca. 10^{-8} Tesla [15]. In Hinsicht auf die sehr hohe Sensitivität des fMEG- Systems ist eine Abschirmung zur magnetischen und elektrischen Störfeldunterdrückung unumgänglich. Aus diesem Grund erfolgten die Messungen in einer magnetisch abgeschirmten Messkammer (Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland). Da Metall durch Induktion ein Störfeld verursacht, durften die Probandinnen kein Metall, wie Piercings, Reißverschlüsse, Knöpfe oder Schmuck, am Körper tragen. Metallische Zahnimplantate bereiteten selten Schwierigkeiten, weshalb sie nicht zu den Ausschlusskriterien der Studie zählten.

2.3.2 Stimulationsparadigmen

Bei jeder Messung wurde zehn Minuten mit Ton und zehn mit Licht stimuliert. Die Stimulationen wurden von der Software „Presentation®“ (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA) gesteuert.

Paradigma der Lichtstimulation

Bei der Lichtstimulation wurden dem Feten bzw. dem Säugling Lichtimpulse vorgespielt. Diese wurden wie bei Sheridan et al. 2008 [109] von Hochleistungs-Leuchtdioden außerhalb der Messkammer erzeugt und über ein Glasfaserkabel übertragen. Am anderen Ende des Kabels waren die Fasern in einer dünnen und biegsamen Plastikplatte verwebt, dem sogenannten Lichtpad, das der Schwangeren direkt auf den Bauch an die Position des fetalen Kopfes gelegt wurde.

Die Lichtimpulse der Stimulation hatten eine Wellenlänge von 625 nm, was im sichtbaren Bereich liegt (rotes Licht). Am Lichtpad betrug die Leuchtkraft 35 mW bzw. 880 Lux. Um Habituation vorzubeugen konnte hier nur das Interstimulus-Intervall variiert werden. Die Lichtstimuli dauerten 500 ms, die Interstimulus-Intervalle $2 \pm 0,5$ s.

Bei prä- und postnatalen Messungen konnte das gleiche Stimulationsparadigma verwendet werden.

Paradigma der Tonstimulation

Bei der Tonstimulation wurden dem Feten bzw. dem Säugling Töne präsentiert. Diese wurden vom Lautsprecher außerhalb der Messkammer per Luftleitung über Kunststoffschläuche in das Gummikissen auf dem mütterlichen Bauch bzw. in den Ohraufsatz über dem Ohr des Säuglings übertragen.

Die Stimulation setzte sich wie bei Kiefer et al. (2008) [11] aus Tonimpulsen zweier unterschiedlicher Frequenzen zusammen um Habituation vorzubeugen: 80% der Stimuli wurden mit 500 Hz abgespielt (Standardton), 20% der Stimuli mit 700 Hz. Die Töne wurden in zufälliger Reihenfolge abgespielt. Ebenfalls variiert waren die Interstimulus-Intervalle mit einer Dauer von $2 \pm 0,5$ s. Die Tonimpulse waren 500 ms lang und außerhalb des mütterlichen Abdomens 95 dB laut.

Da bei Neugeborenen der Schall per Luftleitung übertragen wird, ist eine geringere Lautstärke als bei fetalen Messungen erforderlich. Entsprechend der Tonstimulationspa-

parameter bei Holst et al. (2005) [99] wurde die Lautstärke bei Neugeborenenmessungen auf 80 dB gesenkt.

In dieser Studie wurden die Reaktionen des Feten auf den Standardton untersucht.

2.4 Datenanalyse

Um aufgezeichnete Störgeräusche herauszufiltern wurden die Aufnahmen mit einem Hochpass-Filter von 0,5 Hz gefiltert. Dieser lässt Frequenzen oberhalb seiner Grenzfrequenz nahezu ungeschwächt passieren und dämpft tiefere Frequenzen, die unter anderem durch mütterliche Atembewegungen und Uteruskontraktionen entstehen. Ein Tiefpass-Filter zur Dämpfung hochfrequenter Störsignale, zum Beispiel von umliegenden Wechselstromquellen, kam später zum Einsatz. Durch die Anwendung synthetischer Gradiometer erster Ordnung konnten die Störgeräusche weiter reduziert werden.

Mit Hilfe des Programms DataEditor (CTF DataEditor, VSM Med Tech) wurden die mütterlichen Herzsignale durch die von VRBA et al. 2004 beschriebene orthogonale Signalvektorprojektion aus dem Datensatz entfernt [119, 120]: Bei dem dabei angewandten „Template matching“-Verfahren wird ein QRS-Komplex manuell markiert und als Vorlagemuster, der sogenannte Signalvektor, festgelegt. Die Software durchsucht den Datensatz auf ähnliche Muster und markiert diese. Bei der Entfernung der mütterlichen Herzsignale wurden alle QRS-Komplexe mit morphologisch signifikanter Ähnlichkeit (Korrelationskoeffizient $\geq 0,95$) zum Signalvektor detektiert. Der Bereich um die R-Zacke des QRS-Komplexes (0,3 s davor bis 0,5 s danach) wurde mittels orthogonaler Signalvektorprojektion aus dem Datensatz entfernt und gemittelt. Aus den detektierten QRS-Komplexen konnte die maternale Herzfrequenz errechnet werden. Ein Abgleich mit der im Messprotokoll notierten Herzfrequenz gab Aufschluss über die Genauigkeit der Signalextraktion. Es resultierte ein Datensatz ohne mütterliche Herzsignale.

Aus dem nun vorliegenden Datensatz erfolgten weitere Bearbeitungsschritte zur Erstellung eines Actokardiogramms, das zur Bestimmung des fetalen Verhaltensstadiums diente: Zur weiteren Reduktion von Störgeräuschen wurden ein Hochpass-Filter von 1 Hz, ein Tiefpass-Filter von 70 Hz und synthetische Gradiometer dritter Ordnung ange-

wendet. Mit Hilfe der Software MathWorks MATLAB (Version 7.7 R2008b) wurde automatisiert ein Actokardiogramm erstellt:

Das Programm markierte die fetalen magnetokardiographischen QRS- Komplexe mittels der oben beschriebenen Signalvektorprojektion. Daraus konnte die fetale Herzfrequenz zu jedem Zeitpunkt der Messung berechnet und im zeitlichen Verlauf als sogenanntes Kardiogramm ähnlich einem CTG mit jedoch höherer zeitlicher Auflösung (im Millisekundenbereich) dargestellt werden.

Fetale Bewegungen führen zu Veränderungen von Lage oder Ausrichtung des fetalen Herzvektors in Bezug zur Sensorenfläche und haben damit eine morphologische Änderung der aufgezeichneten fetalen Herzsignale zur Folge. Aufgrund der hohen Sensitivität der fetalen Magnetokardiographie (MCG) können Lage- oder Richtungsänderungen des Herzvektors anhand der Amplitude der QRS- Komplexe erkannt werden. Mit zunehmender Entfernung des Herzens von der Sensorenfläche nimmt die Amplitude des aufgezeichneten MCG ab, auch Rotationsbewegungen führen zu veränderten QRS-Amplituden. Die räumliche Lage des Zentrums eines jeden QRS- Komplexes wird ermittelt und die Distanzen (in cm) dieser Zentren zum errechneten Durchschnittszentrum im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt. Resultat ist ein sogenanntes Actogramm, das die fetale Bewegungsaktivität widerspiegelt. Da sich diese Methode der Bewegungsdetektion ausschließlich an Lageveränderungen des fetalen Herzens orientiert, wurden isolierte Extremitätenbewegungen nicht erfasst. Es konnten nur die zur Verhaltensstadienklassifikation relevanten Ganzkörperbewegungen und Rotationen erkannt werden. Actogramm und Kardiogramm werden zusammen als Actokardiogramm bezeichnet.

Die Analyse der auditorisch und visuell evozierten Potentiale erfolgte aus dem Datensatz nach Entfernung der mütterlichen Herzsignale. Sie fand offline nach den Messungen statt und dauerte durchschnittlich 90 Minuten pro Datensatz.

Wie die mütterlichen Herzsignale wurden auch die kindlichen mit Hilfe des Programms DataEditor (CTF DataEditor, VSM Med Tech) durch orthogonale Signalvektorprojektion detektiert und aus dem Datensatz entfernt (s.o.). Da die Morphologie der fetalen QRS- Komplexe - im Vergleich zu den mütterlichen - aufgrund fetaler Bewegungen eine höhere Varianz aufweist, wurde hier ein Korrelationskoeffizient von $\geq 0,85$ ange-

wandt. Aus den detektierten QRS- Komplexen wurde die fetale Herzfrequenz errechnet und mit der im Messprotokoll notierten abgeglichen. Dies gab Aufschluss über die Genauigkeit der Signalextraktion.

Schwierigkeiten ergaben sich bei der Detektion von fMCG- Signalen mit niedriger Amplitude, da sich diese wenig vom Grundrauschen abhoben. Die Amplituden der QRS- Komplexe steigen mit zunehmendem Gestationsalter, daher zeigte sich diese Problematik vor allem bei Messungen in frühen Schwangerschaftswochen. Auch morphologische Änderungen des QRS- Komplexes, wie sie bei fetalen Bewegungen vorkommen, erschwerten ihre Detektion. In diesen Fällen wurde durch orthogonale Signalvektorprojektion häufig ein Teil der Herzsignale übersehen und damit keine zufriedenstellende Signalextraktion erreicht. Wie bei Wilson et al. (2008) wurde dann mit Hilfe der automatisierten Hilbert Transformation im Matlab (MathWorks MATLAB, Version 7.7 R2008b) versucht eine vollständigere Extraktion fetaler Herzsignale zu erreichen [121]. Die Ergebnisse beider Verfahren wurden anhand der Anzahl detektierter QRS- Komplexe verglichen sowie visuell auf Residuen durchsucht. Der qualitativ bessere Datensatz wurde zur weiteren Datenanalyse verwendet. Es resultierte ein Datensatz ohne maternale und fetale Herzsignale.

Die Datensätze wurden in Intervalle um den Stimulus geschnitten, sogenannte Prä- Post- Stimulus- Intervalle. Geschnitten wurde 100 ms vor und 800 ms nach dem Einsetzen des Ton- bzw. Lichtstimulus. Da für die Analyse der auditorisch stimulierten Hirnantworten nur die Intervalle um die Standardtöne (STD) verwendet werden sollten, wurden nur diese aus den Datensätzen zur weiteren Auswertung herausgeschnitten. In jedem Intervall wurde die Magnetfeldstärke vor Einsetzen des Stimulus als Baseline definiert. Nun konnten verrauschte Prä- Post- Stimulus- Intervalle gefunden und von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Als verrauscht galt ein Intervall ab einer MEG- Amplitude von 2 pT bei mindestens einem Sensor. Die übrigen Intervalle eines Datensatzes wurden für jeden Sensor gemittelt, woraus pro Sensor ein Intervall resultierte, das den durchschnittlichen Verlauf der von ihm gemessenen Magnetfeldstärke darstellte. Um die Interpretierbarkeit der Daten zu gewährleisten musste ein gemittelttes Intervall aus mindestens 100 Intervallen errechnet werden. Nachdem ein Tiefpass- Filter von 10 Hz auf die Daten angewendet wurde, wurden diese visuell ausgewertet:

Als auditorisch bzw. visuell evoziertes Potential wurde wie bei Kiefer et al. (2008) [11] ein deutlich von der Baseline abweichender Peak im Zeitraum zwischen 70 ms und 700 ms nach dem Einsetzen des Stimulus betrachtet. Das Potential als Abweichung von der Baseline konnte aufgrund des Dipolcharakters von magnetischen Feldern sowohl negative als auch positive Werte annehmen.

Um einen Peak als auditorisch bzw. visuell evoziertes Potential einzustufen, mussten weitere Kriterien erfüllt werden: Er musste bei mindestens fünf Sensoren zum gleichen Zeitpunkt in ähnlicher Form zu sehen sein, wovon mindestens zwei eine Amplitude über 5 fT aufzuweisen hatten. Ein weiteres zwingendes Kriterium war, dass dieser Peak im „Plus- minus- average“ nicht sichtbar und damit nicht als Artefakt einzustufen war. „Plus- minus- average“ ist ein geeignetes Verfahren zur Einschätzung des Anteils von Störgeräuschen am gemessenen Magnetfeld zu einem bestimmten Messzeitpunkt [122]. Sensoren, die zum Zeitpunkt des Peaks diesen auch im „Plus- minus- average“ zeigten, wurden beim entsprechenden Datensatz aus der Auswertung ausgeschlossen.

Waren die Sensoren, die den zu untersuchenden Peak vorwiesen, um den „Headcoil“ lokalisiert, sprach dies für die Betrachtung des Peaks als auditorisch bzw. visuell evoziertes Potential. Die Lokalisation der Sensoren mit entsprechendem Peak nahe des kindlichen Kopfes war jedoch kein zwingendes Kriterium für ein auditorisch bzw. visuell evoziertes Potential, da das angewandte Verfahren der orthogonalen Signalvektorprojektion zur räumlichen Streuung der Hirnsignale führen kann. Zudem kann eine ausgeprägte Bewegungsaktivität des Fetus während der Messung die Hirnsignale über viele Sensoren verbreiten. Peaks die nicht im erwarteten Bereich des Sensorenfeldes detektiert wurden, wurden daher trotzdem als Hirnantwort gewertet, sofern sie die Grundvoraussetzungen erfüllten und morphologisch sowie zeitlich zu den übrigen Hirnantwort-Peaks passten.

Als typisch und somit als Hinweis für eine Hirnantwort wurde außerdem die Lage der zu untersuchenden Sensoren in einem Dipol des gemessenen Magnetfeldes gewertet. Dies war aber kein zwingendes Kriterium für die Einstufung als diese.

Ziel der Datenanalyse war es die Latenzzeit der Hirnantwort auf Ton- bzw. Lichtstimulation zu bestimmen. Hierbei wurde je nach Polarität der Maximal- bzw. Minimalwert des zeitlich ersten Peaks gewertet, der die oben genannten Bedingungen erfüllte (Abb. 5).

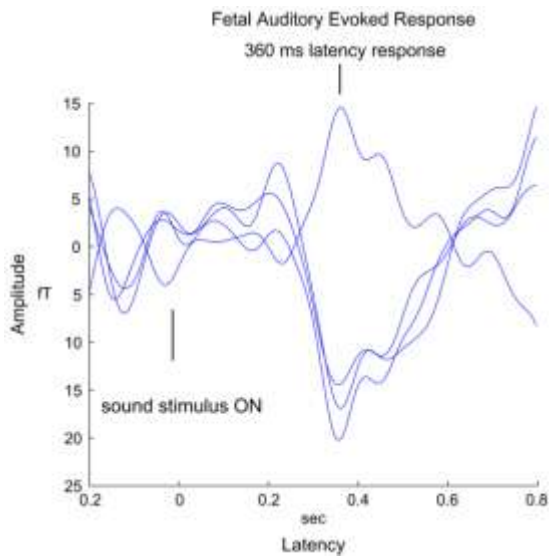


Abb. 5: fetale auditorisch evozierte Hirnantwort („Fetal auditory Evoked Response“): Hirnantwort als Anstieg der Magnetfeldstärke in Form eines Peak bei einer Latenzzeit von 360 ms nach dem Tonstimulus („sound stimulus ON“) zum Zeitpunkt 0 ms. Dargestellt sind die Aufzeichnungen von 4 Sensoren. Die Ausschläge sowohl in positive als auch in negative Richtung sind durch den Dipolcharakter magnetischer Felder zu erklären (Quelle: Lowery et al., 2009 [67]). Latency response = Latenzzeit.

Die Analyse auditorisch und visuell evozierter Potentiale von Neugeborenenmessungen wurde mit zwei Ausnahmen in gleicher Weise wie die von Fetalmessungen durchgeführt. Ein Unterschied war, dass bei der Entfernung der Herzsignale lediglich die Signale des Säuglings zu entfernen waren. Dabei wurde derselbe Korrelationskoeffizient ($\geq 0,95$) wie bei der maternalen Herzsignalentfernung eingesetzt. Der zweite Unterschied zur Analyse von Fetalmessungen war, dass der „Headcoil“ hier nicht zum Einsatz kam, da man die Position des kindlichen Kopfes sehen konnte.

2.5 Ermittlung der fetalen Verhaltensstadien

Die Analyse der fetalen Verhaltensstadien fand offline nach den Messungen statt und dauerte durchschnittlich 20 Minuten pro Datensatz. Zur Bestimmung des Verhaltensstadiums des Feten während der Messung wurde das Actokardiogramm visuell ausgewertet. Die für ein Verhaltensstadium typischen kardiographischen Eigenschaften, ein sogenanntes Herzfrequenzmuster (fHRP = engl. fetal heart rate pattern), mussten mindestens drei Minuten andauern, damit das Verhaltensstadium als dieses anerkannt wurde. Die Definition der Verhaltensstadien über Herzfrequenzmuster und die Bewegungsaktivität des Feten (Tab. 1) orientierte sich an den von Nijhuis et al. 1982 definierten Krite-

rien (ruhig schlafend, aktiv schlafend, ruhig wach, aktiv wach) [90]. Das von ihm aufgeführte Stadium 3F eines ruhigen wachen Feten (fHRP C: stabile Herzfrequenz, Oszillationsbandbreite >10 bpm, fehlende Akzelerationen; kaum Bewegungen) , wurde in der Auswertung aufgrund sehr seltenen Vorkommens nicht berücksichtigt, was sich in bisherigen Magnetographie-Studien etabliert hat [123].

Tab. 1: Definition der fetalen Verhaltensstadien in Anlehnung an die Kriterien von Nijhuis et al. [90]. fHRP = engl. fetal heart rate pattern, bpm = engl. beats per minute, v.a. = vor allem.

	Stadium 1F: ruhiger schlafender Fetus	Stadium 2F: aktiver schlafender Fetus	Stadium 4F: aktiver wacher Fetus
Herzfrequenzmuster (fHRP) im Kardiogramm	fHRP A: stabile Herzfrequenz, Oszillationsbandbreite <10 bpm selten isolierte Akzelerationen, nur bei Bewegungen	fHRP B: Herzfrequenz mit großer Oszillationsbandbreite >10 bpm häufig Akzelerationen	fHRP D: instabile Herzfrequenz, stark schwankende Oszillationsbandbreite >20 bpm hohe und lang andauernde Akzelerationen, Tachykardie mit Baseline >160 bpm möglich
Bewegungsaktivität im Actogramm	selten Bewegungen, vereinzelt Reflexbewegungen (v.a. Stellreflexe)	häufig Bewegungen	kontinuierlich Bewegungen: starke und lang andauernde Bewegungen

Es gab Datensätze in deren Verlauf sich das Verhaltensstadium des Feten änderte. In diesen Fällen wurde der Datensatz entsprechend der Verhaltensstadien in zwei Teile geschnitten. Die Datenanalyse für auditorisch bzw. visuell evozierte Potentiale wurde für beide Teile separat durchgeführt. Der längere Abschnitt wurde für die weitere statistische Auswertung eingesetzt.

Bei Neugeborenenmessungen wurde das Verhalten (schlafend/wach) durch Beobachtung festgestellt. Die Messung aktiver Säuglinge wurde bei Schreien abgebrochen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 21) für Windows. Grundsätzlich galt, dass nur Datensätze mit eindeutig detektierbarer Hirnantwort in die Statistik aufgenommen wurden.

Die Latenzzeiten evozierter Potentiale von IUGR- und SGA-Feten wurden mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Dies wurde als Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Die Latenzzeiten auf Ton- und Lichtstimulation wurden dabei getrennt ausgewertet.

Um das Gestationsalter im Rahmen der Latenzanalyse zu berücksichtigen wurden die Datensätze der Kontrollgruppen nach Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen, SSW) zu den Datensätzen der IUGR- bzw. SGA-Gruppe gematcht. Die Dauer der Latenzzeit auf einen Stimulus ist auch abhängig vom Verhaltensstadium. Zusätzlich auf eine gleiche Verteilung der fetalen Verhaltensstadien in den zu vergleichenden Gruppen zu achten war aufgrund der Probandenzahlen jedoch nicht möglich.

Der Kolmogorov- Smirnov- Test wurde als Test auf Normalverteilung auf die Daten angewandt. Bei Normalverteilung der Daten in den zu vergleichenden Gruppen, wurde ein t- Test angeschlossen. Abhängige Variable war dabei die Latenzzeit des evozierten Potentials, unabhängige Variable die Studiengruppenzuweisung (IUGR, SGA, Kontrollen). Wurde eine statistische Signifikanz angenommen (bei $p < 0,05$), folgte die Berechnung der Effektstärke nach Cohen (Cohen's d). Cohen bezeichnet einen Effekt von $d = 0.2$ als klein, $d = 0.5$ als mittleren Effekt und $d = 0.8$ als großen Effekt.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Es nahmen 42 Schwangere an dieser Studie teil. Aufgrund von Datenverlust, frühzeitig abgebrochenen Messungen oder nicht verwertbarer Datenqualität entfielen die Datensätze von vier Probandinnen (s. Kap. 3.2). Die Datensätze von drei weiteren Probandinnen wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Gründe hierfür waren Schwerhörigkeit, ein Herzfehler (was in beiden Fällen postnatal festgestellt wurde) und die nicht durchführbare Gruppenzuordnung eines zum Messzeitpunkt hypotrophen Feten, der bei Geburt ein normales Gewicht aufwies. Die Ergebnisse der folgenden Arbeit basieren auf den Daten von 35 Probandinnen.

19 dieser 35 Probandinnen zählten zur Kontrollgruppe und gebaren nach einer komplikationslosen Schwangerschaft ein eutrophes Neugeborenes. Die übrigen 16 Frauen waren Mütter hypotropher Neugeborener und bildeten die beiden Studiengruppen: Acht Probandinnen wurden der IUGR-Gruppe und acht der SGA-Gruppe zugeordnet.

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde insbesondere auf Risikofaktoren für eine intrauterine Wachstumsretardierung geachtet. Dazu wurden die Mütter nach systemischen Krankheiten wie arterielle Hypertonie, Thrombophilie, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Mangelernährung und Anämie gefragt. Nikotin-, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenkonsum wurde thematisiert. Komplikationen in der Schwangerschaft wie Präeklampsie, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung darstellen, wurden eruiert. Mögliche Folgen einer intrauterinen Wachstumsretardierung für den Feten sind unter anderem Frühgeburtlichkeit und intrapartale Asphyxie und Azidose. Daher wurden Daten zur Geburt wie die Schwangerschaftswoche bei Entbindung und Daten zum postnatalen Zustand des Kindes wie der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes festgehalten.

Im Anhang der Arbeit befindet sich eine detaillierte tabellarische Übersicht über die in der Kontrollgruppe anamnestisch erhobenen Daten (s. Anhang 8.7 und 8.8).

Als systemische Grunderkrankungen in der Kontrollgruppe war bei sechs Schwangeren eine Hypothyreose bekannt, die bei allen mit L-Thyroxin euthyreot eingestellt war. Außerdem litten zwei an einer Faktor-V-Leiden-Mutation, weshalb sie prophylaktisch Acetylsalicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure und Heparin einnahmen. Bei einer der beiden Probandinnen war zusätzlich eine akute intermittierende Porphyrrie bekannt. Eine weitere Probandin gab anamnestisch nicht genauer spezifizierte Gerinnungsstörungen an, weshalb sie ebenfalls Acetylsalicylsäure als Prophylaxe erhielt. Bei zwei Probandinnen war eine Neurodermitis diagnostiziert, bei einer weiteren Morbus Crohn in Kombination mit einer Thalassämia minor. In einem Fall war ein Hypophysenadenom bekannt. Alle Patientinnen waren während der Schwangerschaft beschwerdefrei und bedurften keiner weiteren Medikation. Die Raucheranamnese war bis auf eine Ausnahme bei allen Probandinnen der Kontrollgruppe negativ.

Als schwangerschaftsbezogene Erkrankung trat in vier Fällen ein Gestationsdiabetes auf, der bei zwei Probandinnen diätetisch, bei zweien mit Insulin eingestellt war. Bei einer weiteren Probandin bildete sich in der Schwangerschaft ein retroplazentares Hämatom, welches sich komplikationslos und ohne Konsequenzen für den weiteren Schwangerschaftsverlauf organisierte. Eine Probandin gab eine vaginale Blutung in der 13. Schwangerschaftswoche an, zu deren Überwachung ein stationärer Krankenhausaufenthalt notwendig wurde. In einem Fall bestand eine Geminigravidität, die durch Frühabort eines Feten zur Einzelschwangerschaft wurde. Der überlebende Fetus erlitt keine nachweisbaren Beeinträchtigungen. Die beginnende Präeklampsie bei einer Probandin machte eine Geburtseinleitung in der 39. Schwangerschaftswoche notwendig. Das Neugeborene war wohl auf mit einem Apgar-Score von 10 nach fünf Minuten. Bei sonst unauffälligem Schwangerschaftsverlauf mit normaler Entwicklung der Feten wurden diese Probandinnen mit Nebendiagnosen in der Kontrollgruppe belassen.

Alle Kontrollprobandinnen gebaren reife Neugeborene. Die Kinder kamen im Mittel in der 40. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die kürzeste Schwangerschaft endete in der 38. Schwangerschaftswoche. Ein Kind wurde übertragen und in der 43. Schwangerschaftswoche geboren. Bei 13 Müttern erfolgte eine vaginale Entbindung, die in fünf Fällen eine Vakuumextraktion erforderte. Sechs Kinder wurden per Sectio caesarea entbunden, bei dreien wurde die Indikation primär gestellt. Die postpartale Adaptation erfolgte bei fast allen Neugeborenen ohne Komplikationen. Die meisten Kinder (n=10)

erhielten Apgar-Werte von 9-10-10. Eine Minute nach Geburt wurden im vorliegenden Kollektiv Apgar-Werte zwischen 5 und 10 vergeben. 12 der 19 Kinder (63%) erreichten bereits nach fünf Minuten den vollen Apgar-Wert von 10. Nach zehn Minuten wurde bei 15 Kindern (79%) der maximale Apgar-Wert dokumentiert. Lediglich vier Kinder zeigten einen leicht reduzierten Allgemeinzustand und erreichten nach 10 Minuten nur einen Apgar-Wert von 9. Bei einem dieser Kinder wurde eine neonatale Präazidose (Nabelarterien- pH 7,13) festgestellt. Alle anderen Neugeborenen waren mit pH-Werten von mindestens 7,15 bis maximal 7,38 unauffällig. Im Median betrug der Nabelarterien-pH 7,25. Bis auf zwei makrosome Neugeborene waren alle Neugeborenen eutroph. Das mediane Geburtsgewicht betrug 3480 g (Min = 2740 g, Max = 4210 g). Bei den beiden makrosomen Kindern, sowie bei drei der vier Kinder mit reduziertem Allgemeinzustand wurden postpartal die Vitalparameter vorübergehend überwacht.

Die folgenden Anamnesedaten der IUGR-Gruppe sind im Anhang in Übersichtstabellen ausführlich dargestellt (s. Anhang 8.9 und 8.10).

Von den acht Schwangeren in der IUGR-Gruppe hatten drei systemischen Vorerkrankungen: Eine litt unter Hypothyreose, die mit L-Thyroxin euthyreot eingestellt war. Bei einer anderen lag vor Konzeption ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO-Syndrom) und eine Thalassämia minor vor, die während der Schwangerschaft keiner medikamentösen Behandlung bedurfte. Bei diesen beiden und einer weiteren Probandin war eine arterielle Hypertonie bekannt, die in zwei Fällen mit Bisoprolol, in einem mit Methyldopa therapiert wurde. Die Raucheranamnese fiel bei drei Probandinnen positiv aus, sie konsumierten während der Schwangerschaft zwischen einer und sechs Zigaretten pro Tag.

Als schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen traten in dieser Gruppe bei einer Probandin ein insulinpflichtiger Gestationsdiabetes und bei einer zweiten ein beginnendes HELLP-Syndrom auf, mit einer in der 37. Schwangerschaftswoche dopplersonographisch diagnostizierten Plazentainsuffizienz. Dies indizierte eine Entbindung per primärer Sectio. Das Neugeborene war stabil mit einem Apgar-Score von 10 nach zehn Minuten. Neben einer Hypotrophie und Plazentainsuffizienz, die bei allen Feten festgestellt wurde und Voraussetzung für die Zuordnung zur IUGR-Gruppe war, gab es in einem Fall einen muskulären Ventrikelseptumdefekt.

Sechs der acht Kinder dieser Studiengruppe kamen zwischen der 30. und 37. Schwangerschaftswoche als Frühgeburt zur Welt, nur zwei Kinder wurden bis zur 38. Schwangerschaftswoche ausgetragen. Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung lag bei 36,5 Schwangerschaftswochen. Die Plazentainsuffizienz mit ihren Auswirkungen indizierte bei allen Probandinnen eine primäre Sectio caesarea. In einem Fall führte ein pathologisches CTG zu einer Notsectio.

Die aufgrund von Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit erschwerte postpartale Adaptation der IUGR- Neugeborenen äußerte sich in niedrigeren Apgar-Werten als bei der Kontrollgruppe. Eine Minute nach Geburt wurde bei sechs Kindern ein Apgar-wert von 8 vergeben, den anderen beiden Kindern wurde ein Apgar-Wert von 7 zugeordnet. Nach fünf Minuten hatte nur ein Neugeborenes (13%) den vollen Apgar-Wert erreicht. Nach zehn Minuten waren es vier Neugeborene (50%) mit dem maximalen Apgar-Wert. Für die anderen vier Neugeborenen (50%) wurden nach zehn Minuten Apgar-Werte von 8 bzw. 9 festgehalten. Eine neonatale Azidose oder Asphyxie wurde nicht diagnostiziert. Im Median lag der Nabelarterien- pH bei 7,30 (Min = 7,23, Max = 7,35). Das Geburtsgewicht bewegte sich in dieser Gruppe zwischen 985 g und 2130 g (Med = 1830 g). Alle Kinder mussten postpartal überwacht werden, bei sieben war zur adäquaten Überwachung eine stationäre Aufnahme in die Neonatologie notwendig.

Eine detaillierte Übersicht über die im folgenden Absatz beschriebenen Anamnesedaten der SGA-Gruppe befindet sich im Anhang (s. Anhang 8.11 und 8.12).

Bekannte systemische Vorerkrankungen betrafen drei Schwangere dieser Gruppe: In zwei Fällen war eine Hypothyreose bekannt, die mit L-Thyroxin behandelt wurde. Eine dieser Probandinnen litt zusätzlich unter einem insulintherapierten Typ-1-Diabetes. Eine weitere Probandin gab anamnestisch eine Methylentetrahydrofolat- Reduktase (MTHFR)-Mutation in Kombination mit einer Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1)- Mutation an. Zur Thromboseprophylaxe nahm diese Probandin niedermolekulares Heparin ein. Die Raucheranamnese fiel bei allen Probandinnen negativ aus.

Während der Schwangerschaft entwickelte eine Probandin einen Gestationsdiabetes, der diätetisch eingestellt wurde. Bei einer weiteren trat eine maternale Thrombozytopenie auf, die keiner Therapie bedurfte. In zwei Fällen kam es zu vorzeitiger Wehentätigkeit, die bei einer der betroffenen Schwangeren nicht muttermundwirksam war. Die Geburt

ereignete sich unabhängig davon in der 39. Schwangerschaftswoche. Die andere betroffene Schwangere litt zusätzlich unter einem Nierenstau. Bei ihr führte die vorzeitige Wehentätigkeit zur stationären Therapie und zur Geburt in der 37. Schwangerschaftswoche. Der Allgemeinzustand des Kindes war stabil mit einem Apgar-Wert von 10 fünf Minuten nach der Geburt. Die beginnende Präeklampsie indizierte bei einer weiteren Probandin eine Entbindung per Notsectio in der 42. Schwangerschaftswoche. Das Kind zeigte im Vergleich zu gesunden Neugeborenen einen etwas reduzierten Allgemeinzustand, es erreichte nach zehn Minuten einen Apgar-Wert von 9.

Neben der Entbindung per Notsectio kamen sechs weitere Kinder per Sectio caesarea zur Welt, wovon bei fünf Probandinnen die Indikation primär gestellt wurde. Anlass zu dieser Indikationsstellung waren in zwei Fällen maternale Ursachen und in drei Fällen eine drohende fetale Asphyxie, die sich durch pathologische CTGs bzw. pathologische Werte in der dopplersonographischen Untersuchung der Umbilikalarterie äußerte. Bei einer Schwangeren erfolgte eine vaginale Entbindung.

Zwei der acht Kinder dieser Studiengruppe kamen als Frühgeburt in der 32. und 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die anderen wurden reif geboren, im Median entbanden die Probandinnen in der 38. Schwangerschaftswoche. Nur ein Kind wurde nach dem errechneten Termin in der 42. Schwangerschaftswoche geboren. Nach einer Minute wurden für die Neugeborenen dieser Gruppe Apgar-Werte zwischen 4 und 9 vergeben (Med = 8,5). Die postnatale Adaptation gelang besser als bei den Neugeborenen der IUGR-Gruppe. Vier Neugeborene (50%) der SGA-Gruppe erreichten bereits nach fünf Minuten den maximalen Apgar-Wert von 10. Nach zehn Minuten waren es fünf Kinder (63%). Bei drei Kindern (37%) wurde nach zehn Minuten ein Apgar-Wert von 9 dokumentiert. Eine Asphyxie oder Azidose konnte bei keinem der Neugeborenen der SGA-Gruppe festgestellt werden. Der mediane Nabelarterien- pH betrug nach Geburt 7,33 (Min = 7,17, Max = 7,37). Aufgrund von Hypotrophie, die Voraussetzung für die Zuordnung zur SGA-Gruppe war, wurden alle Neugeborenen dieser Gruppe überwacht. Frühgeburtlichkeit bzw. ein reduzierter Allgemeinzustand indizierte bei fünf Kindern eine stationäre Aufnahme in die Neonatologie zur adäquaten Überwachung.

3.2 Datenqualität und Detektionsrate

Es nahmen 42 Probandinnen an dieser Studie teil. Drei Probandinnen wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen (s. Kap. 3.1). Von 39 Schwangeren wurden an 67 Messterminen Datensätze mit Ton- und Lichtstimulation aufgezeichnet. Zu Beginn der Messungen war aufgrund technischer Einschränkungen keine Lichtstimulation möglich, weshalb diese nur an 60 Messterminen durchgeführt werden konnte. Insgesamt wurden 111 Datensätze gesammelt, davon 59 mit Ton- und 52 mit Lichtstimulation. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Messtermine und der Zahl der gespeicherten Datensätze ergibt sich durch das Verwerfen von Daten bei frühzeitig abgebrochenen Messungen und Datenverlust bei fehlerhafter Speicherung oder Abstürzen der Aufzeichnungssoftware. Zu frühzeitigem Abbruch der Messung kam es bei zwei Fällen, beide Male konnte weder Audio- noch Light- Datensatz erstellt werden. Ursachen waren starke Störungen im Messfeld und Unwohlsein einer Probandin. Durch Softwareprobleme gingen sechs Audio- und sechs Light- Datensätze nach erfolgter Messung verloren, dies entspricht einem Anteil von ca. 11%. In drei Fällen (von je einer Kontroll-, IUGR- und SGA- Probandin) betraf der Datenverlust alle vorhandenen Datensätze, sodass diese Probandinnen in der Studie nicht weiter vertreten waren. Die oben erwähnten 111 Datensätze gehen folglich auf Messungen von 36 Probandinnen zurück.

Insgesamt wiesen 35% der Datensätze (39 Datensätze) eine schlechte Datenqualität auf, die sich durch Störsignale bzw. ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis äußerte. Es konnte keine Abhängigkeit der Datenqualität vom Schwangerschaftsalter oder der Stimulationsart festgestellt werden. Der Anteil von Datensätzen mit schlechter Qualität an der Gesamtzahl der Audio-Datensätze betrug 31% ($n = 18$). Bei Lichtstimulation lag in 40% der Datensätze eine schlechte Datenqualität vor ($n = 21$). Die Datenqualität zwischen der Kontroll- und den beiden Studiengruppen zeigte gewisse Unterschiede. Die Rate an Datensätzen mit schlechter Qualität lag bei den Messungen der Kontrollgruppe bei 32% ($n = 26$) und in der IUGR-Gruppe bei 38% ($n = 6$). In der SGA-Gruppe lag die Rate höher, bei 50% ($n = 7$), aufgrund der geringen Fallzahlen fällt die einzelne Messung jedoch so stark ins Gewicht, dass die Aussagekraft dieser Werte sehr eingeschränkt ist. Die Detektionsrate von AER bzw. VER der drei Studiengruppen bewegten sich ungefähr im gleichen Bereich. In der Kontrollgruppe lag die Detektionsrate bei

72% (n = 58) aller Datensätze dieser Gruppe, in der IUGR-Gruppe bei 88% (n = 14) und in der SGA-Gruppe bei 79% (n = 11). Eine auffällige Häufung von Datensätzen schlechter Qualität gab es bei einer Probandin. Neun von 10 Datensätzen, die bei ihr aufgezeichnet wurden waren qualitativ schlecht. Als Ursache kommen in diesem Fall am ehesten unbekannt metallische Implantate in Betracht, wie zum Beispiel Gefäß-clips, die im Rahmen einer abdominellen Laparoskopie eingesetzt wurden.

Bei 75% aller Datensätze (83 Datensätze) konnte eine Hirnantwort auf den Stimulus detektiert werden. Bei 14% der Datensätze (16 Datensätze) war aufgrund schlechter Qualität die Hirnantwort nicht erkennbar, bei 11% (12 Datensätze) konnte trotz guter Datenqualität keine eindeutige Hirnantwort ausgemacht werden. Von 39 Datensätzen mit schlechter Qualität konnte nur bei 23 eine Hirnantwort detektiert werden, das entspricht einer Detektionsrate von 59%. Die Detektionsrate liegt bei den Datensätzen mit guter Qualität bei 83% (60 von 72 Datensätzen). Bei einer Probandin konnte in keinem der bei ihr aufgezeichneten Datensätze eine Hirnantwort detektiert werden, weshalb sie in den Ergebnissen dieser Studie nicht vertreten ist. Die folgenden Ergebnisse dieser Studie basieren auf den in Kapitel 3.1 beschriebenen 35 Probandinnen.

Bei sieben Kontroll-Probandinnen konnten zusätzlich neonatale Messungen durchgeführt werden. Durch Software-Probleme und fehlerhafte Speicherung gingen drei Datensätze mit Ton- und ein Datensatz mit Lichtstimulation verloren. Es wurden vier Datensätze mit Ton- und sechs Datensätze mit Lichtstimulation ausgewertet. Bei 20% der Datensätze lag eine schlechte Datenqualität vor. Die Detektionsrate lag mit 80% knapp über der Detektionsrate bei fetalen Messungen.

3.3 Initiierung einer Normdatenbank

Zur Initiierung einer Normdatenbank der Latenzzeiten im Gestationsverlauf wurde eine longitudinale Messreihe mit Licht- und Tonestimulation an Kontrollprobandinnen durchgeführt. Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen eine Übersicht über die gemessenen AER und VER. In Abbildung 6 und Abbildung 7 ist die Verteilung der Messwerte graphisch dargestellt. Drei Kontrollprobandinnen nahmen fünfmal an Messungen teil, zwei Probandinnen viermal und weitere zwei Probandinnen dreimal. Vier Probandinnen erschienen

zu zwei Messungen und acht Probandinnen kamen nur einmal. Die Werte von 33 Datensätzen mit Tonstimulation und 25 Datensätzen mit Lichtstimulation wurden in die Normdatenbank aufgenommen. Von der 28. bis zur 40. Schwangerschaftswoche konnten in der Kontrollgruppe Datensätze aus allen Schwangerschaftswochen gesammelt werden.

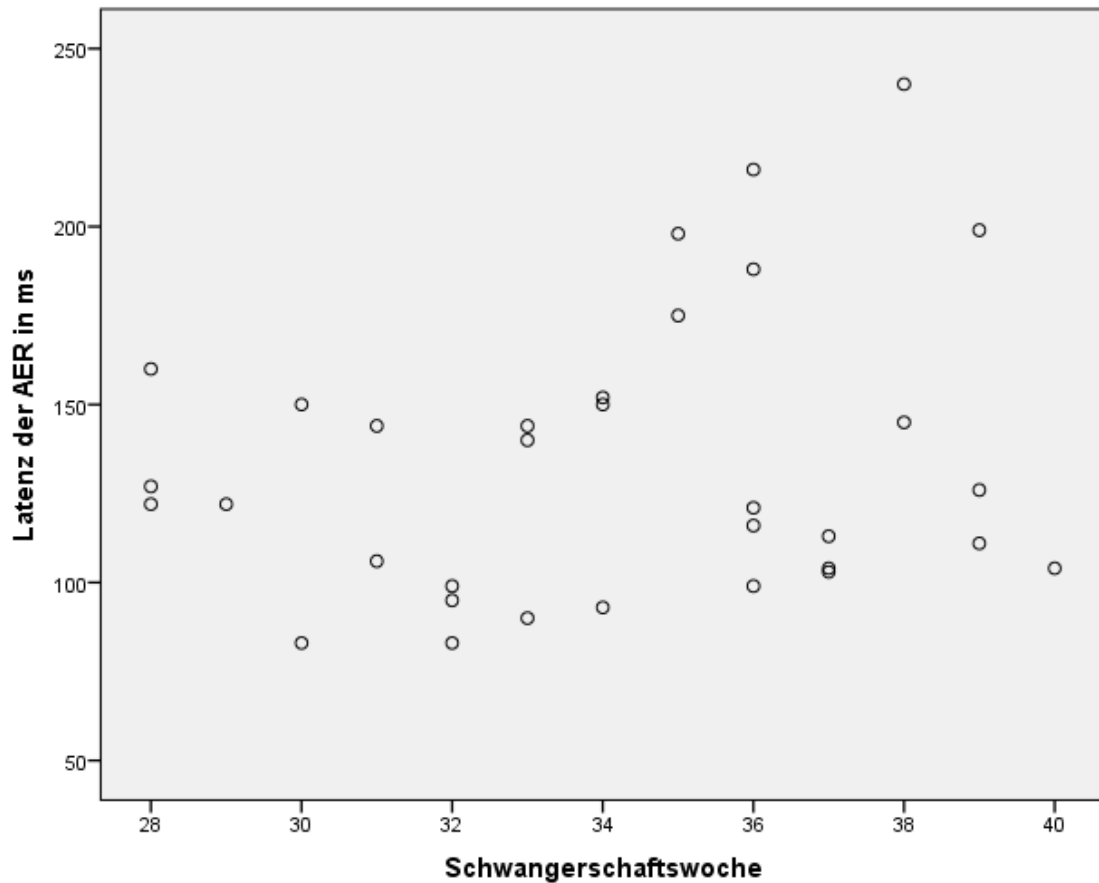


Abb. 6: Latenzzeiten der auditorisch evozierten Potentiale (AER) von Kontrollprobandinnen im Schwangerschaftsverlauf. Jede Markierung entspricht einem Messwert.

Tab. 2: Latenzzeiten der auditorisch evozierten Potentiale (AER) von Kontrollprobandinnen im Schwangerschaftsverlauf, gestaffelt nach Schwangerschaftswochen (SSW). n = Anzahl der Messwerte pro SSW (bis zu fünf Messungen wurden pro SSW aufgezeichnet), Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, Med = Median.

SSW	n	Latenzzeiten der einzelnen AER in ms					Min in ms	Max in ms	Med in ms
28	3	160	127	122			122	160	127
29	1	122					122	122	122
30	2	83	150				83	150	116,5
31	2	106	144				106	144	125
32	3	95	83	99			83	99	95
33	3	144	140	90			90	144	140
34	3	150	152	93			93	152	150
35	2	175	198				175	198	186,5
36	5	121	216	99	116	188	99	216	121
37	3	104	103	113			103	113	104
38	2	145	240				145	240	192,5
39	3	111	199	126			111	199	126
40	1	104					104	104	104

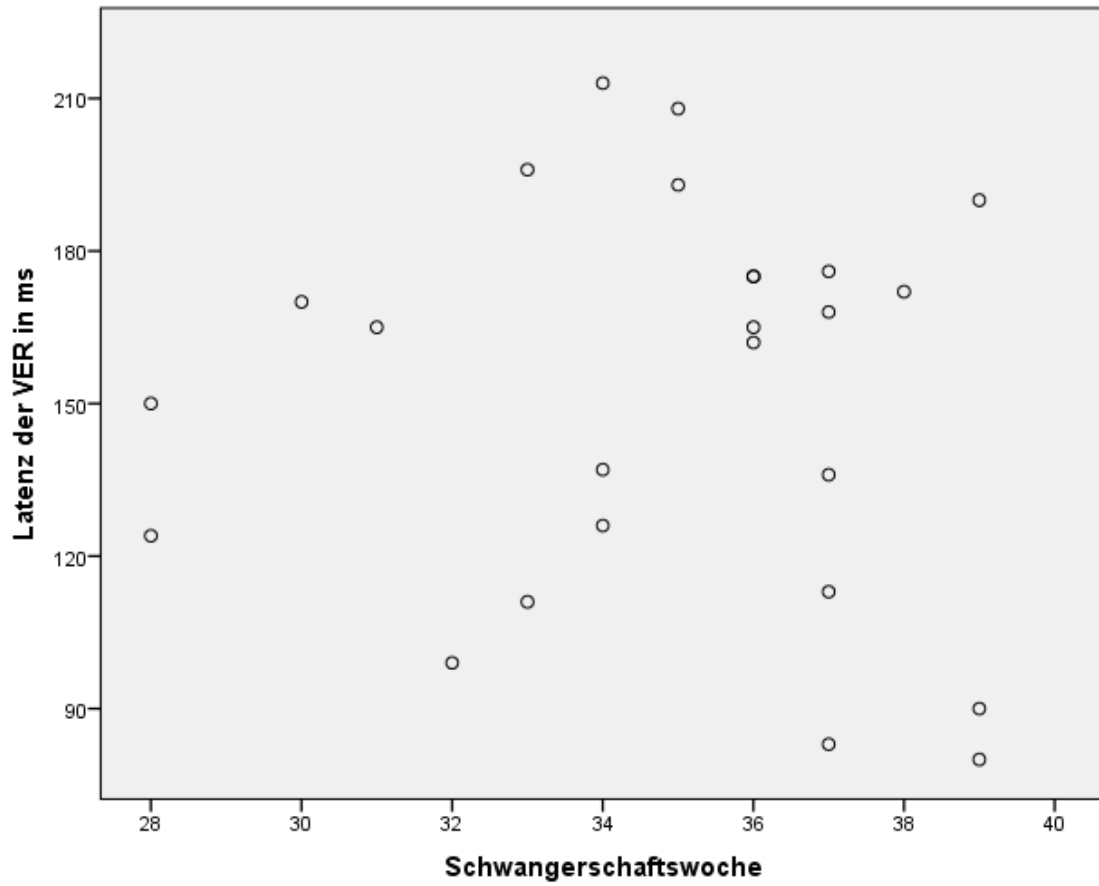


Abb. 7: Latenzzeiten der visuell evozierten Potentiale (VER) von Kontrollprobandinnen im Schwangerschaftsverlauf. Jede Markierung entspricht einem Messwert.

Tab. 3: Latenzzeiten der visuell evozierten Potentiale (VER) von Kontrollprobandinnen im Schwangerschaftsverlauf, gestaffelt nach Schwangerschaftswochen (SSW). n = Anzahl der Messwerte pro SSW (bis zu fünf Messungen wurden pro SSW aufgezeichnet), Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, Med = Median.

SSW	n	Latenzzeiten der einzelnen VER in ms					Min in ms	Max in ms	Med in ms
28	2	150	124				124	150	137
29	0								
30	1	170					170	170	170
31	1	165					165	165	165
32	1	99					99	99	99
33	2	111	196				111	196	153,5
34	3	213	137	126			126	213	137
35	2	193	208				193	208	200,5
36	4	162	175	165	175		162	175	170
37	5	168	176	83	136	113	83	176	136
38	1	172					172	172	172
39	2	90	190	80			80	190	90
40	0								

Nach Geburt konnten von sieben Säuglingen Follow-up-Messungen aufgezeichnet werden. Diese waren innerhalb von zwei Wochen nach Geburt vorgesehen. Da eine Probandin erst am 60. Lebenstag des Kindes zur Messung erschien, wurden diese Datensätze bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei zwei Datensätzen mit Tonstimulation und vier Datensätzen mit Lichtstimulation wurden verwertbare Hirnantworten verzeichnet. Die Latenzzeiten der Hirnantworten bei Neonatalmessungen wurden mit den Latenzzeiten bei Fetalmessungen in der 39. bzw. 40. Schwangerschaftswoche der jeweiligen Probandin verglichen (s. Tab. 4). In Abbildung 8 sind die Latenzzeiten der VER von Feten und Neugeborenen im Boxplot graphisch gegenübergestellt. Auf eine graphische Darstellung der AER-Latenzen wurde bei nur 2 Probanden verzichtet.

Tab. 4: Latenzzeiten bei Fetal- und Neonatalmessungen mit Tonstimulation (Audio) und Lichtstimulation (Light). Aufgeführt sind die Latenzzeiten (in ms) von Kontrollprobandinnen bei Messungen kurz vor (fetal) und innerhalb 2 Wochen nach Geburt (neonatal). SSW = Schwangerschaftswoche, LT = Lebens- tag, AER = engl. auditory evoked response, VER = engl. visual evoked response.

Probandin	Fetal- bzw. Neonatalmessung	Stimulationsart	SSW bzw. LT	Alter bezüglich Entbindungstermin in d	Latenzzeit AER bzw. VER in ms
Ko1	fetal	Audio	39. SSW	-6	111
	neonatal	Audio	7. LT	+7	72
Ko9	fetal	Audio	39. SSW	-10	199
	neonatal	Audio	3. LT	+3	119
Ko1	fetal	Light	39. SSW	-6	90
	neonatal	Light	7.LT	+7	80
Ko2	fetal	Light	40. SSW	-1	75
	neonatal	Light	8. LT	+8	86
Ko8	fetal	Light	40. SSW	-13	91
	neonatal	Light	4. LT	+4	70
Ko9	fetal	Light	39. SSW	-10	190
	neonatal	Light	3. LT	+3	131

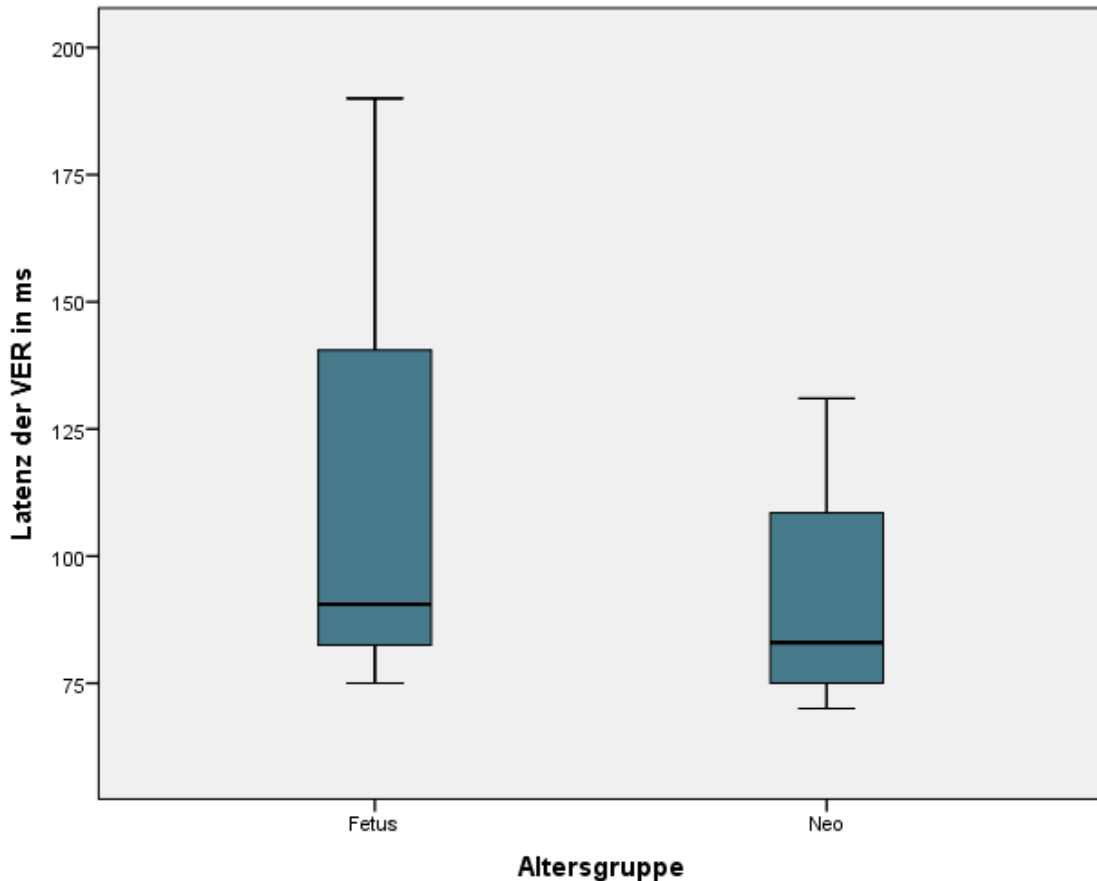


Abb. 8: Vergleich von Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) bei Fetal- und Neonatalmessungen. Abgebildet ist die Spanne der VER- Latenzzeiten (in ms) von Kontrollprobanden bei Messungen kurz vor Geburt (Fetus) im Vergleich zu Messungen innerhalb der ersten beiden Lebenswochen (Neo). Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{\text{Fetus}} = 90,5 \text{ ms}$, $Med_{\text{Neo}} = 83 \text{ ms}$).

3.4 Verteilung der Verhaltensstadien in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Bei der Auswertung der Datensätze wurde auch das Verhaltensstadium des Feten während der Messungen mit Ton- und Lichtstimulation bestimmt. Die Definition der Verhaltensstadien über Herzfrequenzmuster und die Bewegungsaktivität des Feten orientierte sich an den von Nijhuis et al. 1982 eingeführten Kriterien. Dabei wurden in dieser Studie die drei Verhaltensstadien ruhig- schlafend (Stadium 1F), aktiv- schlafend (2F) und aktiv-wach (4F) unterschieden (s. Tab. 1 in Kap. 2.4). Das von Nijhuis definierte Stadium 3F eines ruhigen wachen Feten wurde in der Auswertung aufgrund sehr seltenen Vorkommens nicht berücksichtigt. Bei Datensätzen in deren Verlauf sich das Verhaltensstadium des Feten änderte wurde der zeitliche Anteil der verschiedenen Stadien

genau bestimmt und bei der Auswertung berücksichtigt. Neben den Verhaltensstadien wurden auch die zeitlichen Anteile mit nicht identifizierbarem Verhaltensstadium bestimmt.

In der longitudinalen Messreihe an den 19 Kontrollprobandinnen wurde die Verteilung der Verhaltensstadien bei Licht- und Tonstimulation bestimmt. Das Verhaltensstadium 2F trat während den Messungen mit Tonstimulation am häufigsten auf. Mit 27 Datensätzen kam es in 82% der Fälle vor. Bei vier Datensätzen (=12%) wurde das Verhaltensstadium 1F festgestellt, bei zwei Datensätzen das Verhaltensstadium 4F (=6%). Bei den Messungen mit Lichtstimulation zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Es dominierte ebenfalls das Verhaltensstadium 2F, mit 18 Datensätzen kam es in 72% der Fälle und damit etwas seltener als bei den Datensätzen mit Tonstimulation vor. Bei fünf Datensätzen (=20%) wurde das Verhaltensstadium 1F festgestellt, bei zwei Datensätzen das Verhaltensstadium 4F (=8%). Betrachtet man die Verteilung der Verhaltensstadien in der Gesamtheit aller Ton- und Lichtstimulationsmessungen des Kontrollkollektivs, ergibt sich eine Verteilung von 78% 2F, 15% 1F und 7% 4F.

Da das fetale Verhalten mit fortschreitender Schwangerschaft den definierten Verhaltensstadien besser zugeordnet werden kann, wurden die IUGR- und SGA- Datensätze jeweils mit Kontrolldatensätzen im gleichen Schwangerschaftsalter verglichen. Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden dieselben zueinander gematchten Datensätze verwendet wie beim Vergleich der Latenzzeiten evozierter Potentiale (s. Kap. 3.5). In den Vergleich der Studiengruppen gingen somit nur Daten von 11 der insgesamt 19 Kontrollprobanden ein (11 der 33 Audio- Datensätze des Kontrollkollektivs und 9 der 25 Light- Datensätze).

Die prozentuale Häufigkeit der Verhaltensstadien an der Gesamtmesszeit aller Datensätze (Ton- und Lichtstimulation) der jeweiligen Studiengruppen ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab 5: Verteilung der Verhaltensstadien bei IUGR-, SGA- und den jeweils zugeordneten Kontrollfeten. Angegeben ist der zeitliche Anteil der Verhaltensstadien an der Gesamtmesszeit aller Datensätze (Ton- und Lichtstimulation) der jeweiligen Studiengruppe (in %).

Studiengruppe	Verhaltensstadium 1F in %	Verhaltensstadium 2F in %	Verhaltensstadium 4F in %	Nicht bestimmbares Verhaltensstadium in %
IUGR	12	46	11	31
Kontroll	8	92	-	-
SGA	18	55	-	27
Kontroll	21	78	-	1

Auffallend ist die hohe Zahl an Datensätzen mit nicht bestimmbarem Verhaltensstadium in der IUGR- und der SGA-Gruppe (31 bzw. 27% der Gesamtmesszeit aller Ton- und Lichtmessungen) im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollprobanden (0 bzw. 1% der Gesamtmesszeit aller Ton- und Lichtmessungen). Ursächlich hierfür ist die schlechte Datenqualität bzw. das ungünstige Signal- Rausch- Verhältnis der betroffenen Datensätze, wodurch es nicht möglich war die fetale Herzfrequenz im Messverlauf festzustellen. Abbildungen 9 und 10 veranschaulichen die unterschiedliche Häufigkeit von Abschnitten mit nicht bestimmbarem Verhaltensstadium.

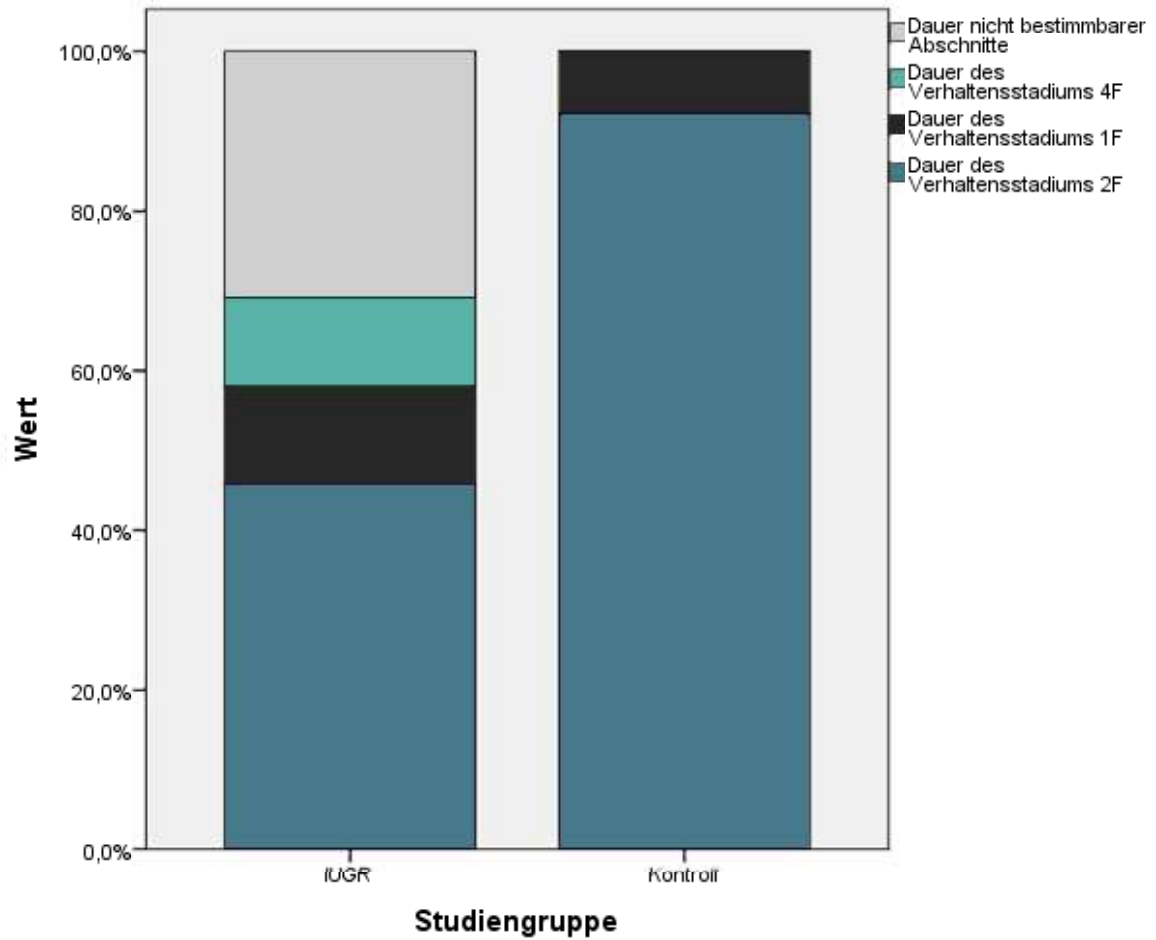


Abb. 9: Verteilung der Verhaltensstadien bei IUGR-Feten und Kontrollfeten im Vergleich. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Verhaltensstadien an der Gesamtmesszeit aller Datensätze (Ton- und Lichtstimulation) der jeweiligen Studiengruppe. IUGR = engl. intrauterine growth restriction.

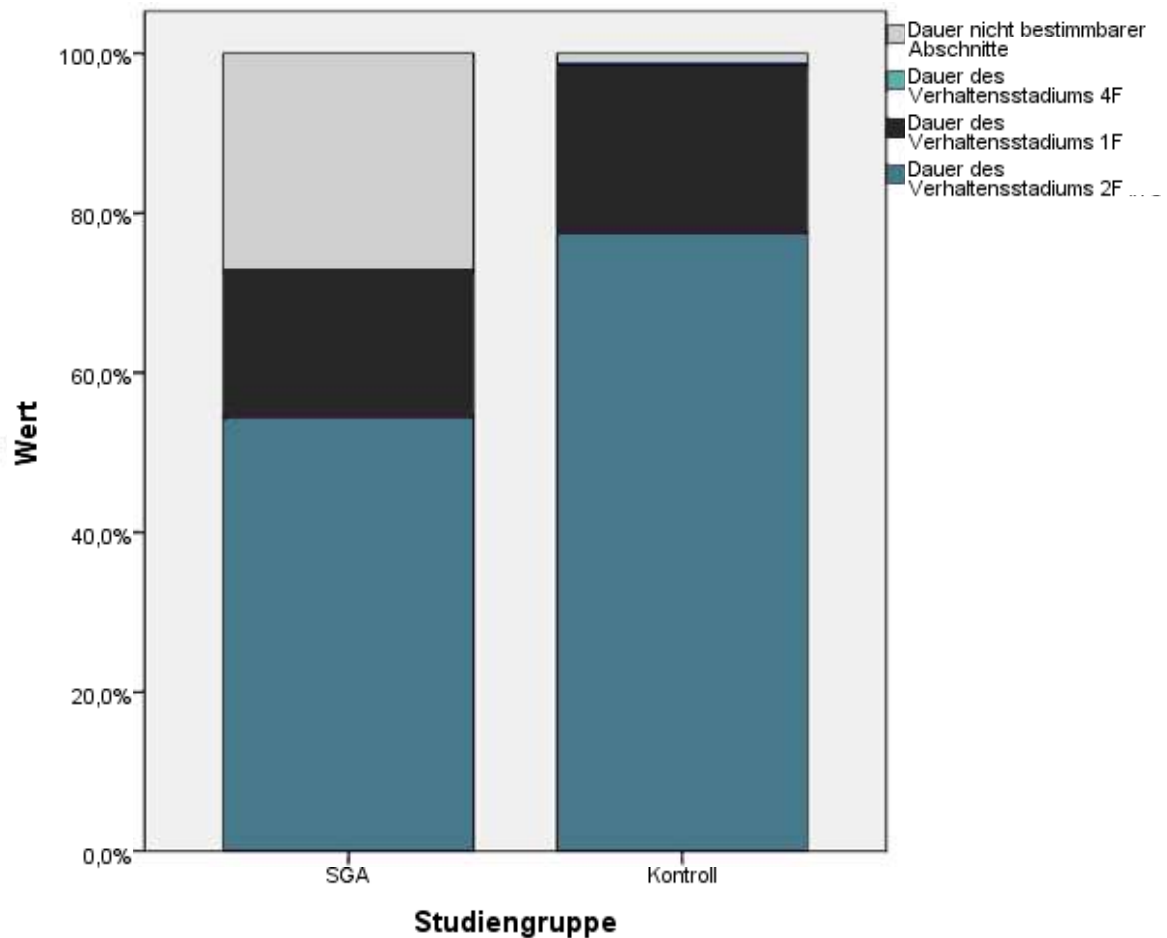


Abb. 10: Verteilung der Verhaltensstadien bei SGA-Feten und Kontrollfeten im Vergleich. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Verhaltensstadien an der Gesamtmesszeit aller Datensätze (Ton- und Lichtstimulation) der jeweiligen Studiengruppe. SGA = engl. small for gestational age.

Betrachtet man die Verteilung der Verhaltensstadien ohne die nicht zuordenbaren Zeitabschnitte, so ergibt sich in der IUGR-Gruppe eine Häufigkeit von 18% 1F, 66% 2F und 16% 4F, was sich von der Verteilung in der zugeordneten Kontrollgruppe etwas unterscheidet (8% 1F, 92% 2F). In der SGA-Gruppe zeigt sich nach Ausklammern der nicht bestimmbarer Abschnitte eine Häufigkeit von 25% für das Verhaltensstadium 1F und 75% für das Verhaltensstadium 2F. Eine ähnliche Verteilung der Verhaltensstadien liegt in der zugeordneten Kontrollgruppe vor (21% 1F, 79% 2F).

In der Verteilung der Verhaltensstadien zwischen Licht- und Tonstimulation in der IUGR- Studiengruppe gibt es geringfügige Unterschiede. Die IUGR-Feten zeigten in 43% der Gesamtmesszeit aller Audio- Datensätze das Verhaltensstadium 2F, 7% entfiel auf das Stadium 1F, 12,5 % auf das Stadium 4F. In 37,5% der Gesamtmesszeit mit Ton-

stimulation war die Bestimmung eines Verhaltensstadiums aufgrund schlechter Datenqualität nicht möglich. Bei Lichtstimulation zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Verhaltensstadien: In 51% der Gesamtmesszeit aller Light- Datensätze wurde das Stadium 2F festgestellt, in 20% das Stadium 1F und in 9% das Stadium 4F. Nicht bestimmbar waren die Verhaltensstadien in 20% der Gesamtmesszeit mit Lichtstimulation. Klammert man die nicht zuordenbaren Zeitabschnitte aus, so erhält man in der IUGR-Gruppe eine Verteilung der Verhaltensstadien von 69% 2F, 11 % 1F und 20% 4F bei Tonstimulation und 63% 2F, 25% 1F und 12% 4F bei Lichtstimulation.

In der SGA-Gruppe zeigt sich bei Tonstimulation in 43% der Gesamtmesszeit aller Audio- Datensätze das Verhaltensstadium 2F und in 28% das Stadium 1F. In 29% der Gesamtmesszeit war die Bestimmung eines Verhaltensstadiums nicht möglich. Bei Lichtstimulation beträgt der Anteil des Verhaltensstadiums 2F an der Gesamtmesszeit aller Light- Datensätze 75%. Die restlichen 25% der Gesamtmesszeit waren keinem Stadium zuordenbar. Ohne Berücksichtigung der Zeitanteile mit nicht bestimmbarem Verhaltensstadium ergibt sich in der SGA- Gruppe eine Verteilung der Verhaltensstadien von 60% 2F und 40% 1F bei Tonstimulation, bei Lichtstimulation nimmt das Stadium 2F dann 100% der Gesamtmesszeit ein.

3.5 Vergleich der Latenzzeiten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Die Latenzzeiten evozierter Potentiale von IUGR- Feten, SGA-Feten und den Feten der Kontrollgruppe werden in diesem Kapitel miteinander verglichen. Es ist bekannt, dass sich die Latenzzeiten mit zunehmendem Schwangerschaftsalter verkürzen. Um dies zu berücksichtigen wurden die Datensätze der Kontrollgruppen nach Gestationsalter (in SSW) zu den Datensätzen der IUGR- und SGA-Gruppe gematcht. Die Dauer der Latenzzeit auf einen Stimulus ist außerdem abhängig vom Verhaltensstadium. Zusätzlich auf eine gleiche Verteilung der fetalen Verhaltensstadien in den zu vergleichenden Gruppen zu achten war aufgrund der Probandenzahlen jedoch nicht möglich.

3.5.1 Vergleich visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und Kontrollgruppe

Von den acht Probandinnen der IUGR-Gruppe konnten fünf Datensätze mit Lichtstimulation in die Auswertung aufgenommen werden. Zwei Probandinnen gehörten zu den ersten der Studie, bei denen aufgrund technischer Einschränkungen noch keine Lichtstimulation stattfinden konnte. In einem Fall war aufgrund von Störsignalen im Datensatz keine eindeutige VER zu erkennen, weshalb dieser von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurde. Die Daten der der IUGR-Gruppe bewegten sich zwischen der 29. und der 36. Schwangerschaftswoche. Für den Vergleich wurden den fünf IUGR-Datensätzen fünf Datensätze aus der Kontrollgruppe von Feten im gleichen Gestationsalter zugeordnet. In einem Fall (IUGR7) gab es keinen Kontroll-Datensatz aus der gleichen Schwangerschaftswoche. Hier wurden die Daten einer Kontrollprobandin aus der nächsthöheren Schwangerschaftswoche zum Vergleich verwendet, ihre Schwangerschaft war jedoch nur zwei Tage weiter fortgeschritten. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Latenzzeiten der VER bei IUGR- Probandinnen und Kontrollprobandinnen.

Tab 6: Gegenüberstellung der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

IUGR-Probandin	SSW	Verhaltensstadium	Latenzzeit VER in ms	Kontroll-Probandin	SSW	Verhaltensstadium	Latenzzeit VER in ms
IUGR3	35	1F	160	Ko7	35	2F	208
IUGR4	36	k.A.	232	Ko3	36	2F	162
IUGR5	34	2F	299	Ko6	34	2F	137
IUGR6	32	2F	201	Ko9	32	2F	99
IUGR7	29	2F	155	Ko18	30	2F	170

Die Verhaltensstadien der beiden Vergleichsgruppen waren in zwei der fünf Paare ungleich verteilt. In der IUGR-Gruppe lagen die Latenzzeiten der VER im Median bei 201ms (Min= 155 ms, Max= 299 ms). Die Kontrollgruppe zeigte kürzere Latenzzeiten (Med = 162 ms, Min= 99 ms, Max= 208 ms), ohne dass dies statistisch signifikant war (t-Test: $t(8) = 1.69$, $p = .13$). In Abbildung 11 sind die Werte der VER-Latenzen graphisch dargestellt.

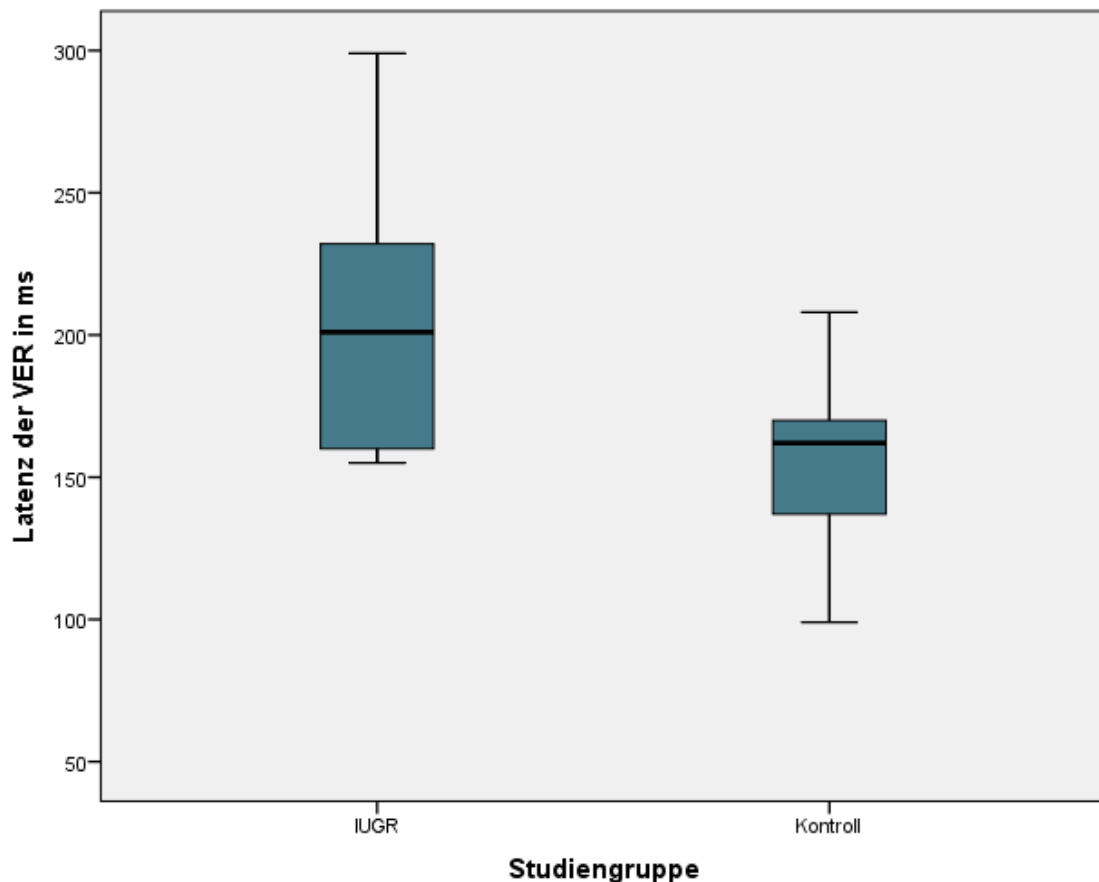


Abb. 11: Vergleich der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{IUGR} = 201$ ms, $Med_{Kontroll} = 162$ ms). IUGR = engl. intrauterine growth restriction.

3.5.2 Vergleich auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und Kontrollgruppe

Bei allen acht Probanden der IUGR-Gruppe konnte aus den Datensätzen mit Tonstimulation eine eindeutige Hirnantwort auf den Stimulus bestimmt werden. Die Daten dieser Studiengruppe wurden zwischen der 29. und der 36. Schwangerschaftswoche aufgezeichnet. Diese acht Datensätze wurden mit denen von Kontrollprobandinnen im gleichen Gestationsalter verglichen. In einem Fall (IUGR7) wurden die Daten einer Kontrollprobandin aus der nächsthöheren Schwangerschaftswoche zum Vergleich verwendet, da diese der IUGR- Probandin bezüglich des Gestationsalters am nächsten kam. Ihre Schwangerschaft war lediglich zwei Tage weiter fortgeschritten. In Tabelle 7 sind

die Latenzzeiten der AER bei IUGR- Probandinnen und Kontrollprobandinnen gegenübergestellt.

Tab 7: Gegenüberstellung der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

IUGR- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms	Kontroll- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms
IUGR1	31	2F	234	Ko1	31	2F	106
IUGR2	32	2F	209	Ko15	32	2F	99
IUGR3	35	2F	199	Ko7	35	2F	198
IUGR4	36	k.A.	260	Ko3	36	1F	121
IUGR5	34	4F	160	Ko6	34	2F	150
IUGR6	32	2F	165	Ko9	32	2F	83
IUGR7	29	k.A.	160	Ko18	30	2F	150
IUGR8	36	k.A.	114	Ko16	36	2F	188

Bezüglich der Verhaltensstadien stimmten die beiden Vergleichsgruppen in der Hälfte der Fälle überein. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe war bei einem großen Anteil der Datensätze in der IUGR- Gruppe die Bestimmung eines Verhaltensstadiums nicht möglich. Die IUGR-Feten wiesen längere AER- Latenzzeiten auf als die Feten der Kontrollgruppe. Im Median reagierten die IUGR-Feten mit einer Hirnantwort 182 ms nach dem Lichtstimulus (Min= 114 ms, Max= 260 ms), die Kontrollfeten bereits nach 135,5 ms (Min= 83 ms, Max= 198 ms). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (t-Test: $t(14) = 2.28$, $p = .04$). Nach Cohen liegt ein großer Effekt vor ($d = 1.22$). Abbildung 12 veranschaulicht diese Werte.

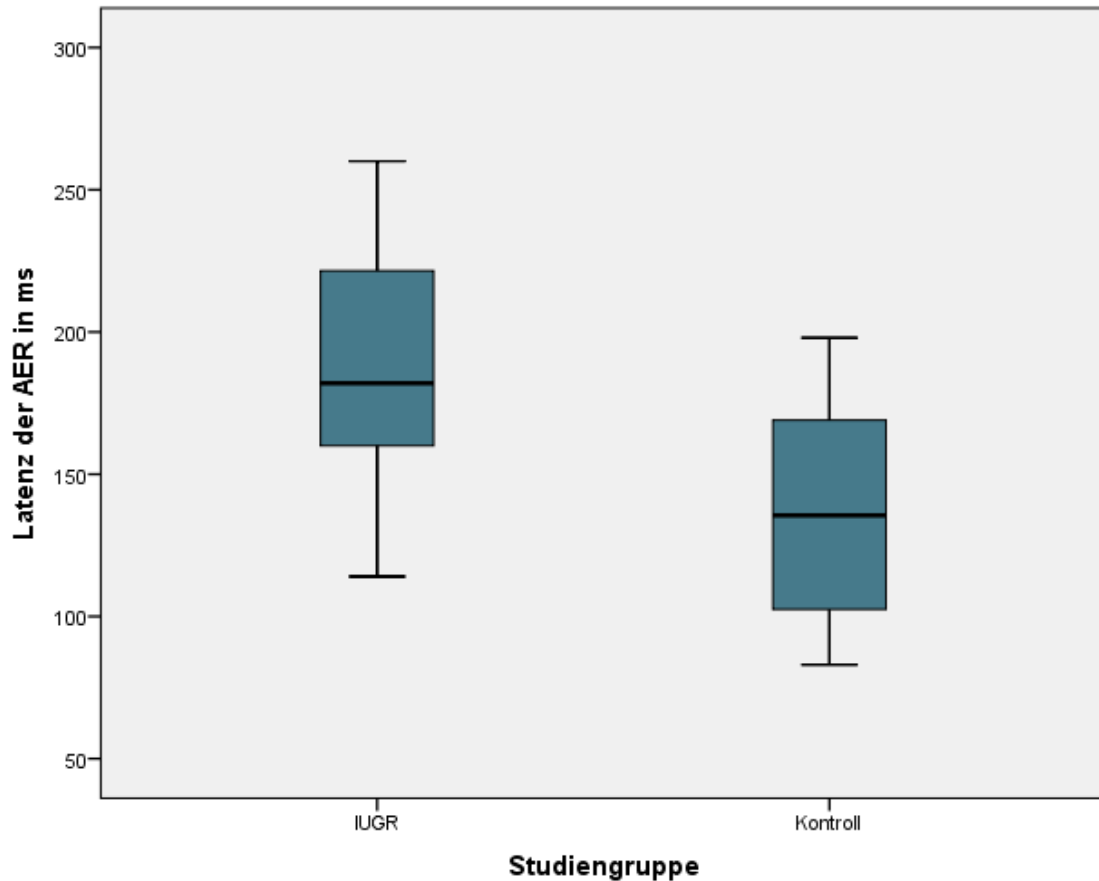


Abb. 12: Vergleich der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{IUGR} = 182$ ms, $Med_{Kontroll} = 135,5$ ms). IUGR = engl. intrauterine growth restriction.

3.5.3 Vergleich visuell evozierter Potentiale (VER) von SGA- und Kontrollgruppe

Bei vier der acht Probandinnen der SGA-Gruppe konnten aus den Datensätzen mit Lichtstimulation eindeutige Hirnantworten bestimmt werden. Die übrigen vier gehörten zu den ersten der Studie, wo noch keine Lichtstimulation stattfinden konnte. Die vier ausgewerteten Datensätze bewegten sich zwischen der 28. und der 37. Schwangerschaftswoche. Tabelle 8 zeigt einen Vergleich der Latenzzeiten der VER von SGA-Probandinnen mit den Latenzzeiten von Kontrollprobandinnen aus dem gleichen Gestationsalter. In einem Fall (SGA8) wurde einer SGA- Probandin eine Kontrollprobandin aus einer niedrigeren Schwangerschaftswoche zugeordnet, da diese der SGA-

Probandin bezüglich des Gestationsalters am nächsten kam. Sie unterschieden sich lediglich um drei Tage.

Tab 8: Gegenüberstellung der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von SGA- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. SGA = engl. small for gestational age, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

SGA-Probandin	SSW	Verhaltensstadium	Latenzzeit VER in ms	Kontroll-Probandin	SSW	Verhaltensstadium	Latenzzeit VER in ms
SGA5	28	k.A.	109	Ko13	28	1F	150
SGA6	33	2F	198	Ko2	33	1F	111
SGA7	31	2F	124	Ko1	31	2F	165
SGA8	37	2F	229	Ko16	36	2F	175

Die Hälfte der Paare hatten gleiche Verhaltensstadien zum Messzeitpunkt. Wie Abbildung 13 anschaulich zeigt waren die Latenzzeiten der Kontrollgruppe im Mittel unwesentlich kürzer als die der SGA Gruppe. Die mediane Latenzzeit der VER betrug bei den SGA-Feten 161 ms (Min= 109 ms, Max= 229 ms), bei den Kontroll-Feten 157,5 ms (Min= 111 ms, Max= 175 ms). Aufgrund der sehr niedrigen Probandenzahl wurde auf eine statistische Testung verzichtet.

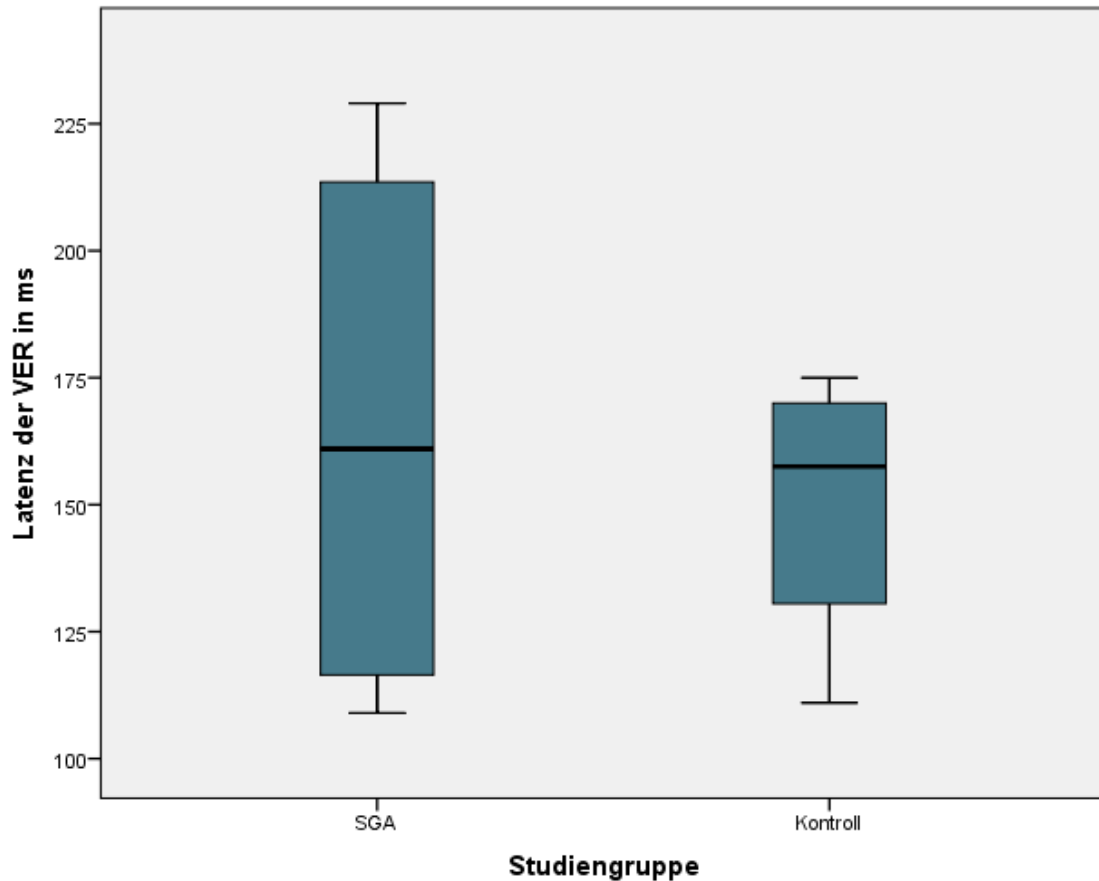


Abb. 13: Vergleich der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von SGA- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{SGA} = 161$ ms, $Med_{Kontroll} = 157,5$ ms). SGA = engl. small for gestational age.

3.5.4 Vergleich auditorisch evozierter Potentiale (AER) von SGA- und Kontrollgruppe

Sieben der acht Datensätze mit Tonstimulation aus der SGA-Gruppe konnten in die statistische Auswertung aufgenommen werden. In einem Fall war die Hirnantwort auf den Tonstimulus nicht eindeutig, weshalb dieser bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Die Daten dieser Studiengruppe bewegten sich zwischen der 28. und der 37. Schwangerschaftswoche. Diesen Datensätzen der SGA- Probandinnen wurden Kontrolldatensätze aus dem gleichen Gestationsalter gegenübergestellt. In zwei Fällen (SGA1, SGA8) befanden sich die Kontrollprobandinnen in einer niedrigeren Schwangerschaftswoche als die zugeordneten SGA- Probandinnen. Diese Kontrollprobandinnen

waren den SGA- Probandinnen bezüglich des Gestationsalters am ähnlichsten, sie unterschieden sich lediglich um zwei bzw. zwei Tage. In Tabelle 9 sind die Latenzzeiten der AER beider Studiengruppen dargestellt.

Tab 9: Gegenüberstellung der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von SGA- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. SGA = engl. small for gestational age, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

SGA- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms	Kontroll- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms
SGA1	33	2F	245	Ko9	32	2F	83
SGA2	32	2F	240	Ko15	32	2F	99
SGA3	37	k.A.	180	Ko6	37	2F	113
SGA4	34	k.A.	147	Ko8	34	1F	152
SGA5	28	1F	178	Ko13	28	2F	160
SGA6	33	1F	185	Ko2	33	1F	134
SGA8	37	2F.	222	Ko16	36	2F	188

Vier der sieben Paare wiesen gleiche Verhaltensstadien auf. Die Feten der SGA-Gruppe reagierten mit einer medianen Latenzzeit von 185 ms (Min= 147 ms, Max= 245 ms) signifikant langsamer auf Tonstimulation als die Feten der Kontrollgruppe mit 134 ms (Min= 83 ms, Max= 188 ms). Dies belegt der t-Test ($t(12) = 3.40, p = .01$). Nach Cohen liegt ein großer Effekt vor ($d = 1.97$). Abbildung 14 zeigt deutlich den Unterschied der AER- Latenzen zwischen SGA- und Kontroll-Probandinnen.

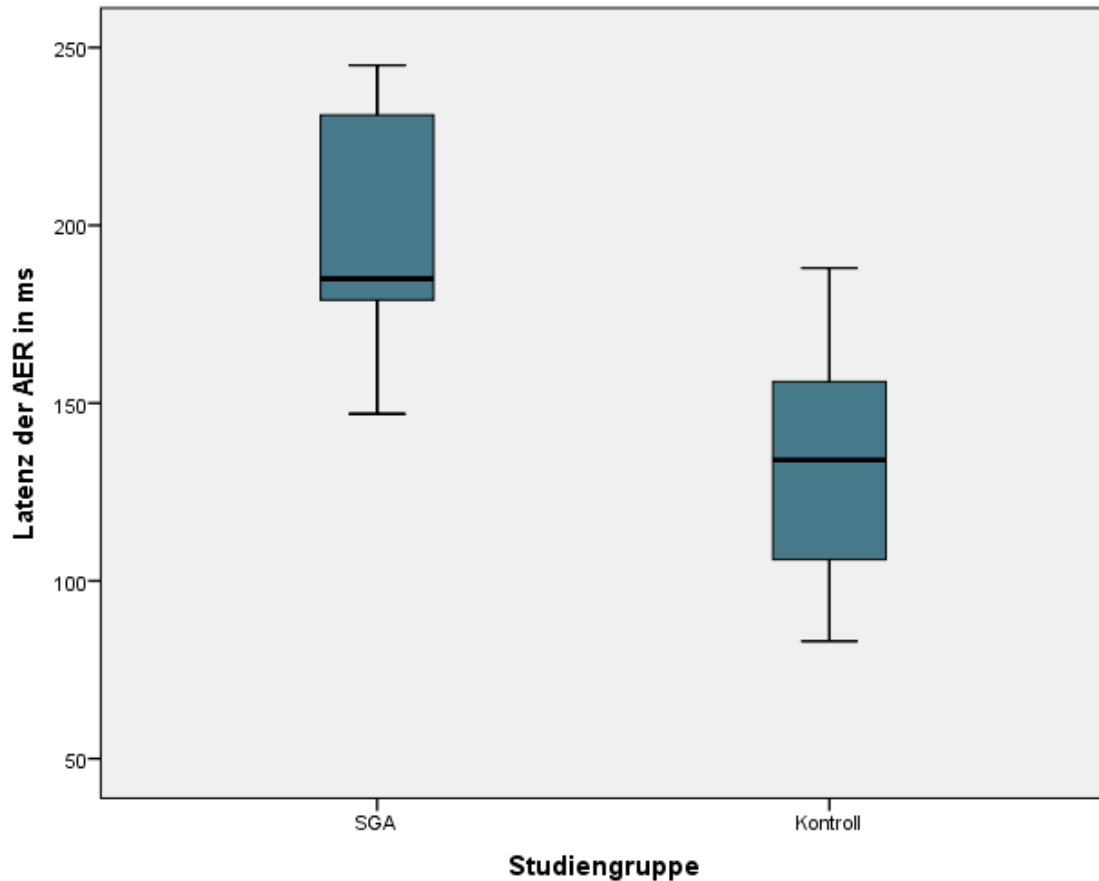


Abb. 14: Vergleich der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von SGA- und Kontrollprobandinnen. Die Probandinnen wurden nach Schwangerschaftsalter gematcht. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($\text{Med}_{\text{SGA}} = 185 \text{ ms}$, $\text{Med}_{\text{Kontroll}} = 134 \text{ ms}$). SGA = engl. small for gestational age.

3.5.5 Vergleich visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und SGA-Gruppe

Wie bereits erwähnt konnten bei der IUGR-Gruppe fünf Datensätze und bei der SGA-Gruppe vier Datensätze mit Lichtstimulation für die statistische Auswertung herangezogen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten die beiden Studiengruppen bezüglich des Gestationsalters nicht aufeinander abgestimmt werden. Die Messungen der IUGR-Gruppe bewegten sich zwischen der 29. und 36. Schwangerschaftswoche (Median: 34. SSW). In der SGA-Gruppe erfolgten die Messungen im Mittel zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft und zwar zwischen der 28. und der 37. Schwangerschaftswoche (Median: 32. SSW). Tabelle 10 zeigt die Latenzzeiten der VER bei beiden Studiengruppen.

Tab 10: Gegenüberstellung der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und SGA-Probantinnen. Eine Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters war nicht möglich. IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SGA = engl. small for gestational age, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

IUGR- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit VER in ms
IUGR3	35	1F	160
IUGR4	36	k.A.	232
IUGR5	34	2F	299
IUGR6	32	2F	201
IUGR7	29	2F	155

SGA- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit VER in ms
SGA5	28	k.A.	109
SGA6	33	2F	198
SGA7	31	2F	124
SGA8	37	2F	229

Das Verhaltensstadium stimmte bei jeweils 3 Probandinnen der beiden Gruppen überein. Im Mittel reagierten die Feten der SGA-Gruppe schneller auf den Lichtstimulus als die der IUGR-Gruppe. In der IUGR-Gruppe lag die Latenzzeit im Median bei 201 ms (Min= 155 ms, Max= 299 ms), in der SGA-Gruppe bei 161 ms (Min= 109 ms, Max= 229 ms). Für eine statistische Testung dieses Unterschieds war die Probandenzahl jedoch zu gering. Abbildung 15 zeigt die graphische Darstellung dieser Werte.

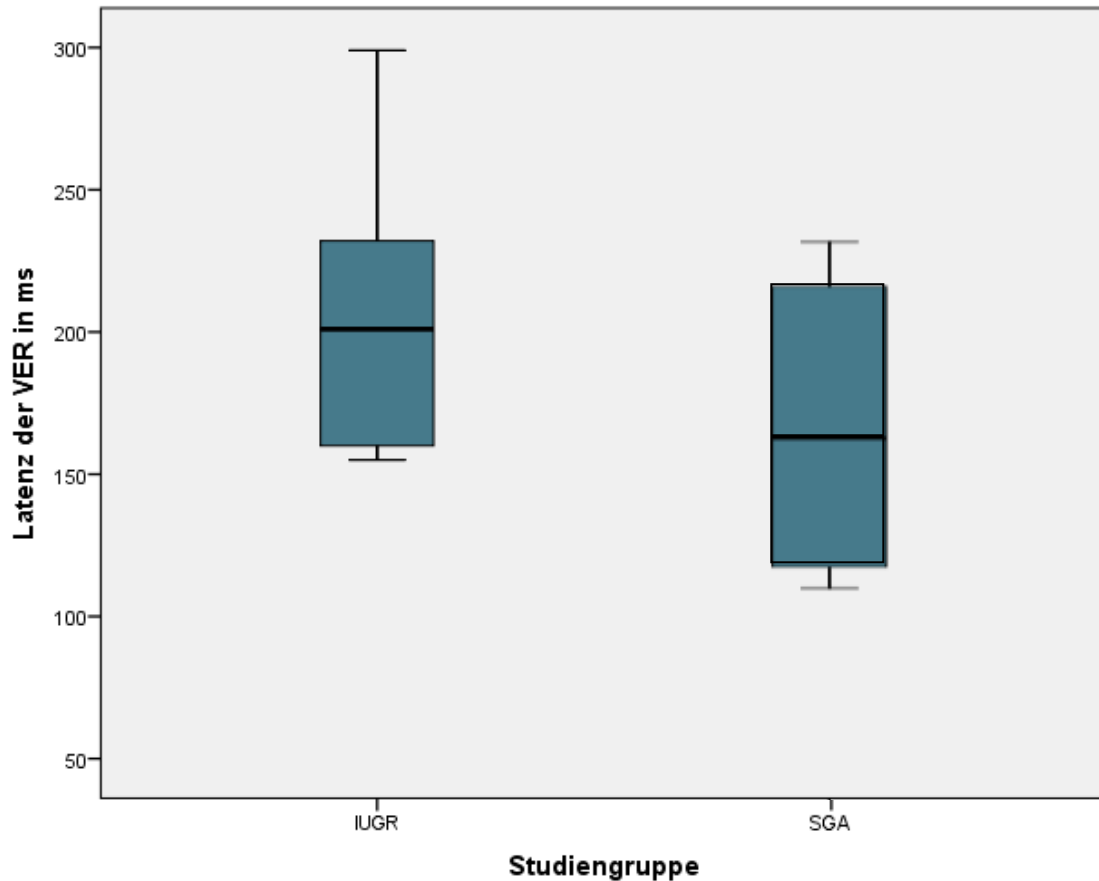


Abb. 15: Vergleich der Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale (VER) von IUGR- und SGA- Probandinnen. Eine Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters war nicht möglich. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{IUGR} = 201$ ms, $Med_{SGA} = 161$ ms). IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SGA = engl. small for gestational age.

3.5.6 Vergleich auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und SGA-Gruppe

Wie bereits erwähnt wurden bei der IUGR-Gruppe acht Datensätze und bei der SGA-Gruppe sieben Datensätze mit Tonstimulation in die statistische Auswertung aufgenommen. Aufgrund der geringen Fallzahl konnten die beiden Studiengruppen bezüglich des Gestationsalters auch hier nicht aufeinander abgestimmt werden. Die Messungen der IUGR-Gruppe bewegten sich zwischen der 29. und 36. Schwangerschaftswoche (Median: 33. SSW). Die Messungen der SGA-Gruppe fanden im Mittel im gleichen Gestationsalter statt und zwar zwischen der 28. und der 37. Schwangerschaftswoche (Median: 33. SSW). In Tabelle 11 sind die Latenzzeiten der AER beider Studiengruppen gegenübergestellt.

Tab 11: Gegenüberstellung der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und SGA- Probandinnen. Eine Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters war nicht möglich. IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SGA = engl. small for gestational age, SSW = Schwangerschaftswoche, k.A. = keine Angabe möglich.

IUGR- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms
IUGR1	31	2F	234
IUGR2	32	2F	209
IUGR3	35	2F	199
IUGR4	36	k.A.	260
IUGR5	34	4F	160
IUGR6	32	2F	165
IUGR7	29	k.A.	160
IUGR8	36	k.A.	114

SGA- Probandin	SSW	Verhaltens- stadium	Latenzzeit AER in ms
SGA1	33	2F	245
SGA2	32	2F	240
SGA3	37	k.A.	180
SGA4	34	k.A.	147
SGA5	28	1F	178
SGA6	33	1F	185
SGA8	37	2F.	222

Bezüglich der Verhaltensstadien zeigte sich eine ungleiche Verteilung in den beiden Studiengruppen, nur jeweils drei Probandinnen der beiden Gruppen waren im gleichen Verhaltensstadium. Hinsichtlich der AER- Latenzzeiten unterschieden sich die Studiengruppen im Mittel nur unwesentlich voneinander, wie Abbildung 16 anschaulich zeigt. Bei der IUGR-Gruppe betrug die mediane Latenzzeit 182 ms (Min= 114 ms, Max= 260 ms), bei der SGA-Gruppe 185 ms (Min= 147 ms, Max= 245 ms). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (t-Test: $t(13) = .18, p = .86$).

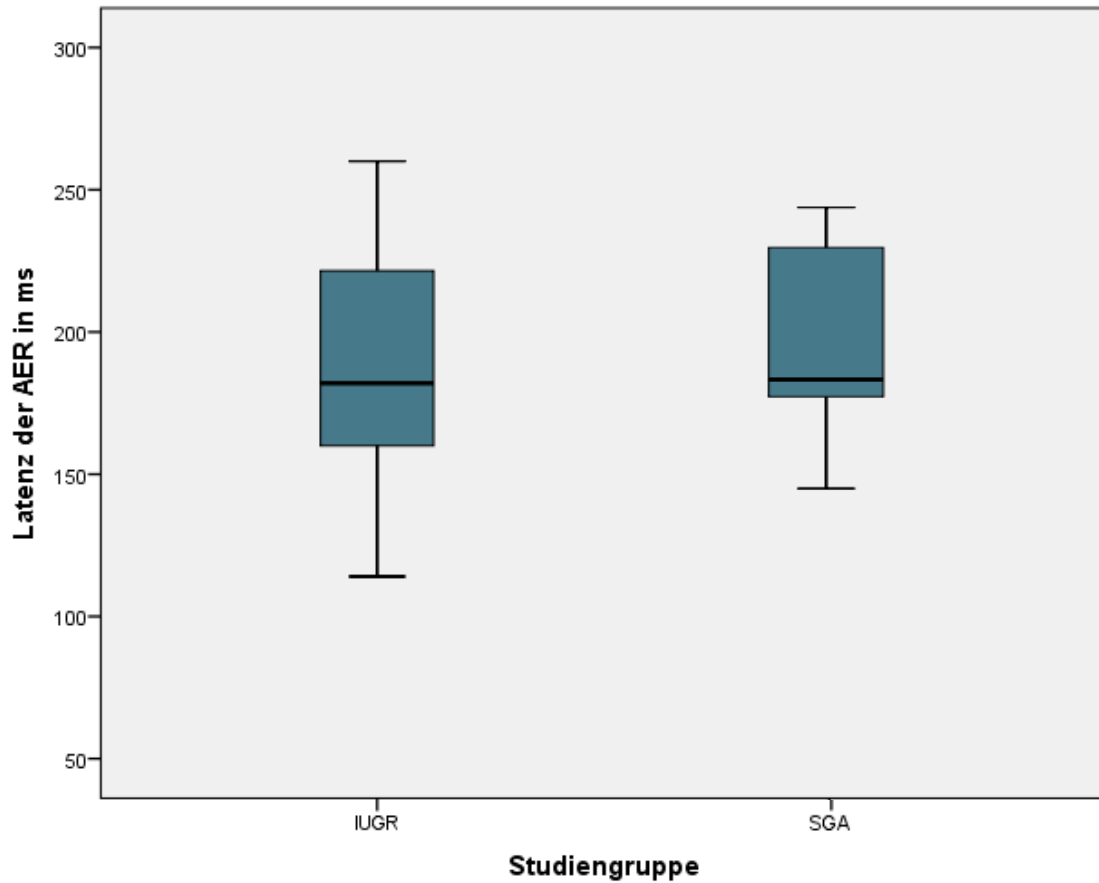


Abb. 16: Vergleich der Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale (AER) von IUGR- und SGA- Probandinnen. Eine Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters war nicht möglich. Im Boxplot blau markiert: Intervall zwischen dem 25%- und dem 75%-Quartil. Oberer und unterer Querstrich: Maximal- bzw. Minimalwert. Mittlerer Querstrich: Median ($Med_{IUGR} = 182 \text{ ms}$, $Med_{SGA} = 185 \text{ ms}$). IUGR = engl. intrauterine growth restriction, SGA = engl. small for gestational age.

4 Diskussion

Als Folge einer uteroplazentaren Insuffizienz geht die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) mit einer erhöhten Inzidenz von fetaler Hypoxie und perinataler Morbidität und Mortalität [2, 4, 5] sowie einem erhöhten Risiko von neurologisch- kognitiven Störungen einher. Mithilfe der fetalen Magnetenzephalographie (fMEG), die erstmals eine direkte und nichtinvasive Überwachung der funktionellen Hirnentwicklung ermöglicht, könnten Hirnschäden frühzeitig festgestellt werden. Als Ausdruck einer verzögerten Hirnreifung wurden in fMEG- Studien bei hypotrophen Feten bereits signifikant längere Latenzzeiten auditorisch evozierter Potentiale als bei eutrophen Feten detektiert [11, 114].

In der vorliegenden Studie wurden die Latenzzeiten auditorisch und auch erstmals visuell evozierter Hirnpotentiale (AER und VER) von hypotrophen Feten mit denen von eutrophen Feten verglichen. In der Gruppe der hypotrophen Feten wurde dabei zwischen hypotrophen Feten mit einer dopplersonographisch nachgewiesenen Plazentainsuffizienz (IUGR) und konstitutionell hypotrophen Feten ohne Plazentainsuffizienz (SGA) unterschieden. Diese Unterscheidung ist sinnvoll, da SGA-Feten im Vergleich zu IUGR-Feten eine sehr gute Prognose haben [8, 48]. Ziel dieser Studie war es die bisher angenommenen Unterschiede der Latenzzeiten zwischen eutrophen Feten und IUGR-Feten zu bestätigen und die Latenzzeiten konstitutionell hypotropher SGA- Feten in diesen Kontext einzuordnen. Es wird hypothetisiert, dass die IUGR-Feten im Vergleich zu den SGA- und eutrophen Feten längere Latenzzeiten der Hirnantworten vorweisen.

Als erste Studie im Bereich der funktionellen Hirnentwicklung am fMEG-System in Tübingen sollte diese Studie AER- und VER-Latenzen als Indikatoren der funktionellen Hirnentwicklung am Tübinger fMEG-System bestätigen. Durch eine longitudinale Messreihe an eutrophen Feten sollte außerdem eine Normdatenbank initiiert werden.

4.1 Probandenkollektiv

Obwohl die Probandenrekrutierung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, die Anlaufstelle für Risikoschwangere ist, erfolgte, war es schwierig IUGR- und SGA- Probandinnen zur Studienteilnahme zu bewegen. Dies lag meist an der räumlichen Tren-

nung des fMEG- Zentrums von der Frauenklinik, was zu weiteren Untersuchungsterminen bzw. Anfahrten führte, die die betroffenen Patientinnen zusätzlich zu den schon häufigen Kontrollterminen in der Frauenklinik scheuten. Um mehr Probandinnen des Risikokollektivs hypotropher Feten rekrutieren zu können, ist eine längere Studiendauer sinnvoll, weshalb die Rekrutierung im Rahmen einer Langzeitstudie fortgesetzt wurde.

Diese Arbeit basiert auf den Daten von 19 Kontrollprobandinnen und je acht IUGR- und SGA- Probandinnen. Im Probandenkollektiv fiel eine Häufung von positiver Raucheranamnese bei den Probandinnen der IUGR- Gruppe auf: 37,5% der IUGR- Probandinnen rauchten in der Schwangerschaft, in der Kontrollgruppe taten dies nur 5% und in der SGA- Gruppe keine der Probandinnen. In der IUGR- Gruppe fand sich außerdem eine auffällig hohe Zahl an Probandinnen mit arterieller Hypertonie (37,5% der IUGR- Probandinnen), in den anderen beiden Studiengruppen war diese Diagnose nicht vertreten. Diese Auffälligkeiten stehen in kausalem Zusammenhang mit der fetalen Wachstumsretardierung. Nikotinabusus und arterielle Hypertonie gelten als wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung [2, 29]. In 40% der Fälle ist die Wachstumsretardierung auf den Zigarettenkonsum der Mutter zurückzuführen [2]. Andere bekannte maternale Risikofaktoren wie Präeklampsie, Thrombophilie, Diabetes mellitus Typ II und chronische Nierenerkrankungen [2, 29] fielen in der IUGR- Gruppe nicht auf.

Bemerkenswert war auch die Rate an Frühgeburtlichkeit in der IUGR- Gruppe: 75% der IUGR- Kinder wurden vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren. In der SGA-Gruppe betraf dies nur 25% der Fälle und in der Kontrollgruppe keinen. Alle Entbindungen in der IUGR- Gruppe erfolgten durch primäre Sectio caesarea aus fetaler Indikation. In der SGA- Gruppe wurde nur in 50% der Fälle und in der Kontrollgruppe in 5% der Fälle aus fetaler Indikation sectioniert. Die Tendenz zu vorzeitigen Entbindung per Sectio caesarea bei vorliegender Wachstumsretardierung lässt sich durch Fortschritte in der pränatalen Diagnostik erklären [2].

Auffällig war außerdem, dass die IUGR- Neugeborenen im Vergleich zu den Neugeborenen der anderen Studiengruppen niedrigere Apgar- Werte vorwiesen: 5 Minuten nach Geburt erreichten nur 12,5% der IUGR- Neugeborenen den vollen Apgar- Wert, in der SGA- Gruppe waren es 50% und in der Kontrollgruppe 63% der Neugeborenen. Nach 10 Minuten stieg der Anteil der Neugeborenen mit vollem Apgar-Wert in der IUGR-

Gruppe auf 50%, in der SGA-Gruppe auf 62,5% und in der Kontrollgruppe auf 79%. Eine stationäre postpartale Überwachung in der Neonatologie war in der IUGR- Gruppe bei 87,5%, in der SGA- Gruppe bei 62,5% und in der Kontrollgruppe bei keinem Neugeborenen indiziert. Diese deutlich schlechtere postpartale Adaptation und häufigere Hospitalisation der IUGR- Neugeborenen ist Ausdruck der im Vergleich zu eutrophen Kindern sechs- bis achtfach höheren perinatalen Morbidität [3, 32].

Vor diesem Hintergrund erkennt man, dass die Weiterentwicklung der Diagnostik von intrauteriner Wachstumsretardierung von hoher Relevanz ist um die Morbidität und Mortalität dieser Kinder zu senken.

4.2 Datenqualität und Detektionsrate

Durch Softwareprobleme gingen insgesamt 12 Datensätze nach erfolgter Fetalmessung und vier Datensätze von Neugeborenenmessungen verloren, dies entspricht einem Anteil von ca. 13% an allen gemessenen Datensätzen. Um weniger Datenverluste zu erleiden, ist eine dahingehende Optimierung der Aufzeichnungssoftware sinnvoll, woran am fMEG- Zentrum gearbeitet wird.

35% der Datensätze von Fetalmessungen wiesen eine durch Störsignale oder ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis gekennzeichnete Datenqualität auf. Da die Detektionsrate von evozierten Potentialen von der Datenqualität abhängig ist (Detektionsrate in dieser Studie bei schlechter Datenqualität 59%, bei guter Datenqualität 83%), ist eine Reduktion dieser hohen Zahl an qualitativ schlechten Datensätzen notwendig um einen weiteren Schritt in Richtung klinische Einsetzbarkeit zu gehen.

In der vorliegenden Studie wurden Messungen mit Ton- und Lichtstimulation durchgeführt, da auf diese Weise bei mehr Probandinnen evozierte Potentiale detektiert werden können [102]. Insgesamt wurde in 75% aller Datensätze von Fetalmessungen eine Hirnantwort festgestellt. Ähnliche, teilweise am selben Gerät durchgeführte fMEG-Studien zu auditorisch oder visuell evozierten Potentialen zeigten vergleichbare Detektionsraten [11, 94, 102, 124]. Bei Neonatalmessungen war der Anteil qualitativ schlechter Datensätze (20% aller Neonatalmessungen) geringer und die Detektionsrate (80%) etwas höher als bei den Fetalmessungen. Die Ursache dieses Sachverhaltes liegt in der niedrigeren Signalstärke bei Fetalmessungen im Vergleich zu Neonatalmessungen, die sich be-

reits in anderen Studien zeigte [109, 125]. Die geringere Signalstärke führt zu einem schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis und damit zu einer erschwerten Identifikation von evozierten Potentialen. Sheridan et al. (2008) erklärten die geringere Signalstärke fetaler Hirnantworten durch die Distanz des kindlichen Kortexes zum Sensorenfeld, die bei Fetal- größer als bei Neonatalmessungen ist [109].

4.3 Initiierung einer Normdatenbank

Es konnten 33 Datensätze mit Tonstimulation und 25 mit Lichtstimulation in die Normdatenbank aufgenommen werden. An den Messterminen mit Tonstimulation befanden sich die Schwangeren im Median in der 34. Schwangerschaftswoche, die mediane Latenzzeit auditorisch evozierter Potentiale betrug 122 ms (Min. 83 ms, Max. 240 ms). Die Lichtstimulationsmessungen fanden im Median in der 36. Schwangerschaftswoche statt, die mediane Latenzzeit visuell evozierter Potentiale lag bei 165 ms (Min. 80 ms, Max. 213 ms). Andere fMEG- Studien wiesen im Schnitt etwas längere Latenzzeiten auditorisch und visuell evozierter Potentiale auf [11, 94, 109, 125]. In den meisten Studien zu auditorisch evozierten Potentialen bei Feten erwartet man die Hirnantworten in einem Bereich um 200 ms nach dem Stimulus [67]. Die Hirnantwort-Peaks mit einer Latenzzeit von unter 100 ms nach dem Stimulus könnten auf ereigniskorrelierte Artefakte, zum Beispiel durch Zwinkern auf den Lichtblitz, zurückzuführen und fälschlicherweise als Hirnantwort interpretiert worden sein. Es ist anzunehmen, dass das Risiko falsch-positiver Hirnantworten mit abnehmender Signalstärke des evozierten Potentials steigt und an dessen Stelle ein zeitlich früher auftretendes Artefakt als Hirnantwort interpretiert wird. Dieser Ansatz könnte die in dieser Studie kürzeren Latenzzeiten der Hirnantworten erklären, da diese im Schnitt eine deutlich geringere Signalstärke als in den meisten anderen Studien vorweisen: Um einen Peak als Hirnantwort zu identifizieren wurde in dieser Studie eine Mindestamplitude von 5 fT gefordert, die meisten Hirnantworten überschritten dieses Minimum nur geringfügig. In anderen Studien waren die medianen Amplituden der Hirnantworten größer, teilweise doppelt so hoch [11, 109, 125]. Die Ursache der vergleichsweise niedrigen Signalstärke liegt in der Mittelung der Magnetfeldstärke vieler evozierter Potentiale - zahlenmäßig mehr als in anderen Studien, was zur Reduktion des Hintergrundrauschens führt, aber gleichzeitig eine Schwä-

chung der Hirnantwortamplitude als unerwünschten Nebeneffekt mit sich bringt [92, 124].

Bei den Follow-up-Messungen nach Geburt wurde eine geringfügig kürzere Latenzzeit der visuell evozierten Potentiale als bei vorangegangenen Fetalmessungen festgestellt. Diese Tendenz zeigte sich auch in einer Studie, die fetale mit neonatalen evozierten Potentialen verglich [109]. Dies bestätigt die Plausibilität der –wenn auch geringen– fetalen Latenzwerte dieser Studie, die dennoch länger waren als die Latenzwerte bei Neugeborenenmessungen.

4.4 Verteilung der Verhaltensstadien in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Die Verteilung der Verhaltensstadien in der longitudinalen Messreihe der Kontrollgruppe entsprach überwiegend der Stadienverteilung bei Messungen mit Stimulation in der Studie von Kiefer-Schmidt et al. (2013) [94]. In der vorliegenden Studie verteilten sich die Verhaltensstadien bei Tonstimulation auf das Stadium 2F in 82% (aktiv-schlafend), 1F in 12% (ruhig-schlafend) und 4F in 6% (aktiv-wach) der Gesamtmesszeit. Bei den Messungen mit Tonstimulation lag bei Kiefer-Schmidt et al. eine Verteilung von 67% 2F, 23% 1F und 10% 4F vor. Die in dieser Studie durchgeführte longitudinale Messreihe mit Lichtstimulation zeigte eine noch größere Übereinstimmung der Verhaltensstadien mit Kiefer-Schmidt et al. (2F 72%, 1F 20%, 4F 8%).

Bei der Verteilung der Verhaltensstadien in IUGR- und SGA-Gruppe fällt eine hohe Zahl an Datensätzen auf, deren Verhaltensstadien aufgrund der Datenqualität nicht bestimmbar war. Bezogen auf die Gesamtmesszeit aller Audio- und Light-Datensätze in den beiden Studiengruppen liegt dieser Anteil in der IUGR-Gruppe bei 31% und in der SGA-Gruppe bei 27%. In der Kontrollgruppe gibt es kaum Zeitabschnitte, die keinem Verhaltensstadium zugeordnet werden können (<1% der Gesamtmesszeit aller Ton- und Lichtdatensätze). Dies liegt möglicherweise daran, dass die Datenqualität der Messungen im Kontrollkollektiv etwas besser war (s. Kap. 3.2).

Betrachtet man die detektierten Verhaltensstadien in der SGA-Gruppe, erkennt man eine weitgehend gleiche Verteilung wie bei den nach Schwangerschaftsalter gematchten Kontrollprobandinnen. Klammert man den Anteil an Datensätzen mit nicht bestimmbar-

rem Verhaltensstadium aus, ergibt sich in der SGA-Gruppe eine Stadienverteilung von 25% 1F und 75% 2F an der Gesamtmesszeit der Ton- und Lichtstimulationsmessungen (n=8). Bei den zugeordneten Kontrollprobanden findet sich in 21% der Gesamtmesszeit ihrer Datensätze (n=11) das Stadium 1F und in 79% das Stadium 2F. Diese Auswahl an Kontrollprobanden zeigt somit einen größeren Anteil an ruhigem Verhalten (Stadium 1F) im Vergleich zum gesamten longitudinal gemessenen Kontrollkollektiv (78% 2F, 15% 1F, 7% 4F). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt in Anbetracht der geringen Zahl an Datensätzen, wodurch einzelne Messungen stark ins Gewicht fallen und die prozentuale Verteilung der Verhaltensstadien deutlich beeinflussen. Die IUGR-Feten zeigen bei der Verteilung der Verhaltensstadien einen größeren Anteil ruhigen Verhaltens als die nach Schwangerschaftsalter zugeordneten Feten der Kontrollgruppe. Betrachtet man die Verteilung der Verhaltensstadien in der IUGR-Gruppe ohne die Datensätze mit nicht bestimmbar Verhalten, zeigt sich eine Verteilung von 18% 1F, 66% 2F und 16% 4F anteilig an der Gesamtmesszeit der Ton- und Lichtstimulationsmessungen (n=9). Die zugeordnete Kontrollgruppe zeigt mit einem Vorkommen von 8% 1F und 92% 2F in ihren Datensätzen (n= 13) ein aktiveres Verhalten. Diese Tendenz belegen auch Studien, die bei IUGR-Feten eine geringere Herzratenvariabilität und signifikant weniger aktives Verhalten als bei gesunden Feten feststellen konnten [126-129]. Aufgrund der geringen Fallzahl stimmen die Verhaltensstadien auch in der hier getroffenen Auswahl an Kontrollprobanden nicht mit dem longitudinal gemessenen Gesamtkollektiv an Kontrollprobanden überein.

Diese Studie verglich vorrangig die Latenzzeiten evozierter Potentiale von IUGR-Feten, SGA-Feten und Kontrollfeten. Die fetalen Verhaltensstadien, die die Latenzzeiten beeinflussen [94], wurden bestimmt um diese Erkenntnis bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen zu können. Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie konnten jedoch die Stadien nicht weiter in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Dies soll in der zukünftig geplanten Langzeitstudie mit höherer Fallzahl erfolgen.

4.5 Vergleich der Latenzzeiten in IUGR-, SGA- und Kontrollgruppe

Der Kern dieser Auswertung lag im Vergleich der Latenzzeiten evozierter Potentiale zwischen IUGR-Feten und eutrophen Feten. Es bestätigte sich die Annahme, dass IUGR-Feten langsamer auf einen Stimulus reagieren.

Bei Tonstimulation erwies sich der Unterschied der mittleren Latenzzeit zwischen IUGR- und Kontrollgruppe als statistisch signifikant ($t(14) = 2.28$, $p = .04$). Nach Cohen lag ein großer Effekt vor ($d = 1.22$). Die Latenzzeiten betragen in der IUGR-Gruppe im Median 182 ms (Min= 114 ms, Max= 260 ms) und in der Kontrollgruppe 135,5 ms (Min= 83 ms, Max= 198 ms). Ergänzend muss erwähnt werden, dass laut einer Studie von Kiefer- Schmidt et al. ein aktives Verhalten mit kürzeren Latenzzeiten auf auditorische Stimuli einhergeht im Vergleich zu ruhigen Verhaltensstadien [94]. Im vorliegenden Vergleich der AER war bei einer IUGR- Messung das Verhaltensstadium 4F (aktiv- wach) aufgefallen, in der Kontrollgruppe kam dieses Stadium nicht vor. Hinsichtlich des Anteils ruhig- schlafenden Verhaltens (Stadium 1F) zeigten die beiden Vergleichsgruppen einen geringen Unterschied (in 7% der IUGR- und 12,5% der Kontrollmessungen). Außerdem konnten bei den IUGR-Feten in drei Fällen kein Verhaltensstadium klassifiziert werden. In der vorliegenden Auswertung kann deshalb dieser Bias nicht komplett ausgeschlossen werden. Jedoch wäre bei den –wenn auch geringen- vorliegenden Daten eher ein gegenteiliger Bias-Effekt mit fälschlicherweise zu schnellen Latenzzeiten bei den IUGR zu erwarten gewesen. Dennoch war hier die Latenzverlängerung in der Testung signifikant mit großer Effektstärke.

Passend zu den AER- Latenzen war auch die mediane Latenzzeit auf Lichtstimulation mit 201 ms bei den IUGR-Feten länger (Min= 155 ms, Max= 299 ms) als bei den Kontroll- Feten mit 162 ms (Min= 99 ms, Max= 208 ms). Im t-Test erreichte diese Differenz allerdings keine Signifikanz. Aufgrund der geringen Fallzahl hat die statistische Testung jedoch nur einen geringen Aussagewert. Im vorliegenden Vergleich der VER trat das Stadium 2F (aktiv- schlafend) in der Kontrollgruppe in zwei Messungen mehr auf als in der IUGR- Gruppe. In den entsprechenden IUGR- Messungen war in einem Fall das Stadium 1F (ruhig- schlafend), in der anderen Messung kein auswertbares Stadium erkennbar. Die beschriebene Differenz der Latenzzeiten zwischen IUGR- und Kontrollfeten könnte auch auf dem Bias der ungleichen Stadienverteilung beruhen, letztere konnte nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Um dies tiefergehend zu

evaluieren erfolgen weitere Testungen an einer größeren Fallzahl in der Fortsetzung dieser Studie.

Eine Verkürzung der Latenzzeiten im Schwangerschaftsverlauf wird als Zeichen fortschreitender Hirnreifung im Sinne einer zunehmenden Myelinisierung und damit verbundenen schnelleren Reizleitung betrachtet [67, 99, 112]. Die im Vergleich zu gesunden Feten signifikant längeren Latenzzeiten der IUGR-Feten könnten belegen, dass Plazentainsuffizienz nicht nur zu einer Restriktion des Größenwachstums führt, sondern auch mit einer retardierten Hirnentwicklung einhergeht. Um die Kausalität der Plazentainsuffizienz zu überprüfen, wurden die konstitutionellen SGA-Feten, die keinen dopplersonographischen Hinweis auf Plazentainsuffizienz hatten, ebenso untersucht.

Als Ursache des niedrigen Geburtsgewichts wurde bei den SGA-Feten ein konstitutionell bedingt niedriges Zielgewicht betrachtet. Als gesunde nicht wachstumsretardierte Feten sollten die SGA-Feten mit ähnlichen Latenzzeiten wie die Kontrollfeten auf Stimulation reagieren.

Auf Lichtstimulation reagierten die SGA-Feten mit ähnlichen Latenzzeiten wie die Kontrollfeten. In der SGA-Gruppe betrug die mediane Latenzzeit der VER 161 ms (Min= 109 ms, Max= 229 ms), in der Kontrollgruppe lag sie bei 157,5 ms (Min= 111 ms, Max= 175 ms). Die Feten der SGA-Gruppe wiesen aktivere Verhaltensstadien auf. Es ist somit nicht auszuschließen, dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied der Latenzzeiten nicht erkannt wurde. Aufgrund der sehr niedrigen Probandenzahl sind die Ergebnisse dieser Messreihe jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und konnten auch nicht statistisch getestet werden.

Auf Tonstimulation zeigten die SGA-Feten signifikant längere Latenzzeiten als die Feten der Kontrollgruppe ($t(12)= 3.40$, $p= .01$). Nach Cohen lag ein großer Effekt vor ($d= 1.97$). Im Median erfolgte die evozierte Hirnantwort bei den SGA-Feten nach 185 ms (Min= 147 ms, Max= 245 ms), bei den Kontrollfeten bereits nach 134 ms (Min= 83 ms, Max= 188 ms). Hinsichtlich der Verhaltensstadien waren die Feten der Kontrollgruppe deutlich aktiver als die der SGA-Gruppe, ein Bias ist somit eine mögliche Erklärung für die vorhandene Differenz der Latenzzeiten beider Studiengruppen.

Folgt man der Annahme, dass Plazentainsuffizienz nicht nur zu eingeschränktem Größenwachstum, sondern auch zu einer retardierten Hirnentwicklung führt, so ist bei den plazentainsuffizienten IUGR-Feten eine langsamere Hirnantwort auf Stimuli zu erwarten als bei den gesunden SGA-Feten. Signifikante Unterschiede konnten in dieser Messreihe nicht festgestellt werden. Es zeichnet sich jedoch die Tendenz ab, dass IUGR-Feten längere Latenzzeiten evozierter Potentiale vorweisen als SGA-Feten.

Wie erwartet reagierten die Feten der SGA-Gruppe auf Lichtstimulation im Mittel schneller als die IUGR-Feten. Die mediane Latenzzeit betrug bei den SGA-Feten 161 ms (Min= 109 ms, Max= 229 ms) und bei den IUGR-Feten 201 ms (Min= 155 ms, Max= 299 ms). Die Verteilung der Verhaltensstadien in beiden Gruppen war ähnlich. Erwähnenswert ist die unterschiedliche Verteilung des Gestationsalters in den beiden Studiengruppen, eine Angleichung war aufgrund der niedrigen Probandenzahl nicht möglich: Die Messungen in der SGA-Gruppe erfolgten im Median in der 32 SSW. Die Feten der IUGR-Gruppe waren mit einem medianen Gestationsalter von 34 SSW im Schnitt 2 Wochen älter. Stellt man Messungen der beiden Gruppen im gleichen Gestationsalter gegenüber, ist eine größere Differenz der Latenzzeiten zu erwarten. Aufgrund der sehr niedrigen Probandenzahl kann man aus diesen Ergebnissen keine sicheren Schlussfolgerungen ziehen, Tendenzen sind erkennbar.

Bei den Latenzzeiten der auditorisch evozierten Potentiale konnte zwischen den beiden Studiengruppen kein Unterschied festgestellt werden. SGA-Feten reagierten im Mittel mit einer Latenzzeit von 185 ms (Min= 147 ms, Max= 245 ms) auf den Tonstimulus, IUGR-Feten mit einer Latenzzeit von 182 ms (Min= 114 ms, Max= 260 ms). Im t-Test erreichte diese Differenz keine Signifikanz. Bezüglich der Verhaltensstadien zeigten die Feten der IUGR-Gruppe in dieser Messreihe tendenziell aktiveres Verhalten als die SGA-Feten. Es ist somit nicht auszuschließen, dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied der Latenzzeiten durch diesen Sachverhalt verborgen blieb. Obwohl auch in dieser Messreihe eine Abstimmung der Studiengruppen hinsichtlich des Gestationsalters nicht möglich war, zeigte sich eine vergleichbare Verteilung. Das mediane Gestationsalter zum Messzeitpunkt der beiden Gruppen stimmte überein. Von einer Verzerrung der Ergebnisse durch Unterschiede im Gestationsalter ist daher nicht auszugehen.

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass bei wachstumsretardierten Feten mit Plazentainsuffizienz wie erwartet eine verzögerte Hirnentwicklung stattfindet, die sich in Form von längeren Latenzzeiten evozierter Potentiale äußert.

Morin et al. [130] und Kiefer et al. [11] kamen in ähnlich konzipierten fMEG-Studien zum selben Schluss. Morin et al. (2015) unterteilten die hypotrophen Feten ebenfalls in hypotrophe Feten mit pathologischem Doppler der A. umbilicalis als Zeichen einer Plazentainsuffizienz und gesunde hypotrophe Feten mit normwertigem Umbilikalarteriendoppler. Sie untersuchten Unterschiede in den Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale. Wie die vorliegende Studie fanden auch sie einen signifikanten Unterschied der Latenzzeiten zwischen IUGR-Feten und Kontrollfeten. Zwischen SGA-Feten und Kontrollfeten konnten sie keinen Unterschied nachweisen (s.u.) [130]. In der Studie von Kiefer et al. [11] erfolgte die Untersuchung von auditorisch evozierten Hirnantworten ebenfalls bei hypotrophen Feten, die im Gegensatz zur vorliegenden Studie allerdings nicht durch pathologische Dopplerwerte der Umbilikalarterie, sondern durch unterschiedliche Körperproportionen in 2 Gruppen eingeteilt wurden: Es wurden hypotrophe Feten mit einem asymmetrischen Körperwachstum und verhältnismäßig kleinem Abdomenumfang (Ponderal- Index $< 2,2 \text{ g/cm}^3$) unterschieden von symmetrisch retardierten Feten mit im Vergleich zum restlichen Körperbau normalem Abdomenumfang. Beim Vergleich der Latenzzeiten eutropher und hypotropher Feten reagierten die hypotrophen Feten signifikant langsamer. Besonders deutlich war dieser Unterschied zwischen den eutrophen Feten und den symmetrisch hypotrophen Feten [11]. Dieses Ergebnis erschien zunächst unpassend, da Feten mit einer Plazentainsuffizienz eher eine asymmetrische Wachstumsform aufweisen. Allerdings fiel retrospektiv auf, dass die symmetrisch retardierten Feten dieser Studie die stärksten Dopplerpathologien aufwiesen (reverse flow in der A. umbilicalis bis hin zur Zentralisation mit pathologischem Doppler der A. cerebri media) mit einem frühen Beginn der Plazentainsuffizienz. Dadurch schien das Körperlängenwachstum gleichermaßen betroffen gewesen zu sein wie das Körpermassenwachstum, mit dem Resultat einer symmetrischen Wachstumsrestriktion. Mit diesem Hintergrund erscheint die Stärke der Latenzzeitzunahme in diesem Kollektiv plausibel, die Plazentainsuffizienz wurde als Ursache hypothetisiert. Gleichzeitig zeigt diese Studie deutlich die Schwierigkeit eine Plazentainsuffizienz durch die fetale Wachstumsform zu erkennen. Die Differenzierung plazentainsuffizien-

ter IUGR- Feten von konstitutionellen SGA- Feten und damit die Diagnosestellung einer IUGR erfolgt nach aktuellem Stand der Medizin durch Dopplersonographie [8, 9]. Dies wurde in der vorliegenden Studie prospektiv als Unterscheidungskriterium eingesetzt.

Die Einordnung der konstitutionell bedingt hypotrophen Feten in diesen Kontext fällt schwer. In der vorliegenden Studie wurde unter Tonstimulation wider Erwarten ein signifikanter Unterschied zu eutrophen Feten festgestellt, möglicherweise ein durch unterschiedliche Verhaltensstadien verursachte Bias. Beim direkten Vergleich von IUGR-Feten mit SGA-Feten zeigt sich die Tendenz, dass Feten ohne Plazentainsuffizienz schneller auf einen Stimulus reagieren. Die Studie von Morin et al. konnte - anders als die vorliegende Studie - keinen signifikanten Unterschied der Latenzzeiten zwischen konstitutionell bedingt hypotrophen Feten und eutrophen Feten feststellen [130]. In ihrer Studie erreichten sie höhere Probandenzahlen (23 SGA- Probanden, 14 IUGR- Probanden) und konnten zudem eine gleiche Verteilung der Verhaltensstadien in den verschiedenen Studiengruppen einhalten. Sie schlussfolgern, dass die Latenzzeiten visuell evozierter Potentiale nur bei IUGR-Feten und nicht bei SGA-Feten verzögert sind. Beim direkten Vergleich von IUGR-Feten und SGA-Feten kann aber auch ihre Studie keinen signifikanten Unterschied der Latenzzeiten evozierter Potentiale nachweisen. Nicht außer Acht zu lassen ist außerdem, dass die Studie von Morin et al. auf visueller Stimulation basiert und die vorliegende Studie lediglich bei Tonstimulation, jedoch nicht bei Lichtstimulation, einen Latenzzeitenunterschied zwischen SGA- und Kontrollfeten feststellen konnte. Möglicherweise besteht ein unterschiedlicher Effekt der beiden Stimulationsarten auf die Latenzzeiten von Hirnantworten. Dieser Zusammenhang ist bisher ungeklärt, jedoch gut möglich. Ein Effekt von Tonstimulation auf das fetale Verhalten wurde von Kiefer- Schmidt et al. (2013) bereits nachgewiesen, sie zeigten eine signifikante Änderung der Verteilung von Verhaltensstadien zwischen Messungen ohne und Messungen mit Tonstimulation [94].

In Anbetracht der klinischen Bedeutsamkeit des Themenfeldes ist eine Studie mit längerer Laufzeit sinnvoll um die Probandenzahlen zu steigern und damit Einflussfaktoren wie die Verhaltensstadien, das Gestationsalter und gegebenenfalls auch die Stimulationsart ausreichend berücksichtigen zu können, sowie die statistische Power zu erhöhen.

Außerdem wäre es sinnvoll die untersuchten Feten im Kindesalter nachzuuntersuchen. Es wäre wichtig festzustellen, ob die nachgewiesenen Latenzunterschiede in den Risikokollektiven ein Marker für spätere neurologische oder kognitive Entwicklungsverzögerungen sind. Dies wäre von großem klinischen Interesse, um einerseits die betroffenen Eltern beraten zu können und andererseits den Kindern gezielte Frühfördermöglichkeiten anbieten zu können.

5 Zusammenfassung

Die fetale Magnetenzephalographie (fMEG) bietet erstmalig die Möglichkeit fetale Hirnfunktionen nichtinvasiv abzuleiten. Mit Hilfe von auditorisch und visuell evozierten Potentialen ist es möglich die funktionelle Hirnentwicklung direkt zu überwachen. Dies könnte die bisherigen Überwachungsmethoden bei wachstumsretardierten (IUGR) Feten sinnvoll ergänzen. Die häufigste Ursache einer IUGR ist die uteroplazentare Insuffizienz. Neben einer erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität ist auch das Risiko für eine neurologisch- kognitive Entwicklungsstörung bei IUGR- Feten im Vergleich zu gesunden Feten erhöht. Da es bis heute keine wirkungsvolle Therapie gibt, ist die Überwachung dieser Feten umso wichtiger, um sie bei drohender Dekompensation zum richtigen Zeitpunkt zu entbinden.

In der vorliegenden Arbeit ist erstmalig ein Unterschied der funktionellen Hirnentwicklung bei IUGR- Feten in Abgrenzung zu konstitutionell kleinen Feten untersucht worden. Die Studie verglich mittels magnetenzephalographischer Messungen die Latenzzeiten visuell und auditorisch evozierter Hirnpotentiale von 16 hypotrophen Feten ab der 28. Schwangerschaftswoche mit einem Normkollektiv. Die Gruppe der hypotrophen Feten wurde dabei in acht hypotrophe Feten mit einer dopplersonographisch nachgewiesenen Plazentainsuffizienz (IUGR) und acht konstitutionell hypotrophe Feten ohne Plazentainsuffizienz (SGA) unterteilt. Diese Unterscheidung ist sinnvoll, da SGA-Feten im Vergleich zu IUGR-Feten eine sehr gute Prognose haben. Für alle Messungen wurde das Verhaltensstadium des Feten nach Nijhuis et al. (1982) bestimmt. Ziel dieser Studie war es, verzögerte Latenzzeiten evozierter Hirnantworten bei IUGR- Feten im Vergleich zum Normkollektiv nachzuweisen und zu zeigen, dass bei SGA- Feten dieser Unterschied der Latenzen zum Normkollektiv nicht besteht. Dies ist Grundlage, um die fetale Magnetenzephalographie für das Monitoring einer verzögerten Hirnfunktionsreife zu etablieren. Parallel dazu wurde durch eine longitudinale Messreihe mit 58 Messungen von 19 eutrophen Feten eine Normdatenbank initiiert.

Die IUGR-Feten zeigten tatsächlich längere Hirnantwortlatenzen auf auditorische und visuelle Stimulation als die Kontrollfeten. Bei Tonstimulation erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant. Die Latenzzeiten der SGA- Feten auf Lichtstimulation

waren mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Bei Tonstimulation zeigten sie jedoch ebenfalls signifikant längere Latenzzeiten. Dieser Unterschied beruht möglicherweise auf einem Bias durch ungleiche Verteilung der fetalen Verhaltensstadien in den beiden Vergleichsgruppen. Bei den Feten der SGA- Gruppe wurde im Schnitt aktiveres Verhalten nachgewiesen als bei den Kontrollfeten. Da aktiveres Verhalten mit kürzeren Latenzzeiten auf Stimuli einhergeht, könnte dies zu einer Verzerrung der Daten geführt haben. Bisher ungeklärt ist auch ein möglicherweise unterschiedlicher Effekt der beiden Stimulationsarten auf die Latenzzeiten von Hirnantworten, die Stimulationsart als solche könnte einen weiteren Einfluss darstellen.

In Anbetracht der klinischen Bedeutsamkeit sind weitere Studien, die auf dieser Arbeit aufbauen, sinnvoll, um mögliche Einflussfaktoren, wie das fetale Verhaltensstadium oder die Stimulationsart, zu evaluieren und die bereits intrauterin nachgewiesene verzögerte Hirnfunktionsentwicklung bei IUGR- Feten an größeren Kollektiven inklusive Follow- ups weitergehend zu untersuchen. Es gilt herauszufinden, ob eine verzögerte Hirnantwort in den Risikokollektiven ein Marker für spätere neurologische oder kognitive Entwicklungsverzögerungen ist. Dies wäre von großer klinischer Relevanz, um einerseits die betroffenen Eltern besser beraten zu können und andererseits den Kindern gezielte Frühfördermöglichkeiten anbieten zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M, and Wapm, *Intrauterine restriction (IUGR)*. J Perinat Med, 2008. 36(4): p. 277-81.
2. Wollmann HA, *Intrauterine Wachstumsretardierung*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 1998. 146(7): p. 714-726.
3. Berg C, Geipel A, and Gembruch U, *Intrauterine Wachstumsrestriktion*, in *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung*, W. Rath, U. Gembruch, and M. Schmidt, Editors. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 533-537.
4. Sheridan C, *Intrauterine growth restriction--diagnosis and management*. Aust Fam Physician, 2005. 34(9): p. 717-23.
5. Walker JJ, *Pre-eclampsia*. Lancet, 2000. 356(9237): p. 1260-5.
6. Peleg D, Kennedy CM, and Hunter SK, *Intrauterine growth restriction: identification and management*. Am Fam Physician, 1998. 58(2): p. 453-60, 466-7.
7. Wallace IF and McCarton CM, *Neurodevelopmental outcomes of the premature, small-for-gestational-age infant through age 6*. Clin Obstet Gynecol, 1997. 40(4): p. 843-52.
8. Alberry M and Soothill P, *Management of fetal growth restriction*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. 92(1): p. F62-7.
9. Bamfo JE and Odibo AO, *Diagnosis and management of fetal growth restriction*. J Pregnancy, 2011. 2011: p. 640715.
10. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, and Nicolaides KH, *One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation*. Obstet Gynecol, 2000. 96(4): p. 559-64.
11. Kiefer I, Siegel E, Preissl H, Ware M, Schauf B, Lowery C, and Eswaran H, *Delayed maturation of auditory-evoked responses in growth-restricted fetuses revealed by magnetoencephalographic recordings*. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199(5): p. 503 e1-7.
12. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, and Gazzolo D, *Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns*. Pediatrics, 2006. 118(3): p. e747-54.
13. Murakami S, Zhang T, Hirose A, and Okada YC, *Physiological origins of evoked magnetic fields and extracellular field potentials produced by guinea-pig CA3 hippocampal slices*. J Physiol, 2002. 544(Pt 1): p. 237-51.
14. Sheridan CJ, Matuz T, Draganova R, Eswaran H, and Preissl H, *Fetal Magnetoencephalography - Achievements and Challenges in the Study of Prenatal and Early Postnatal Brain Responses: A Review*. Infant Child Dev, 2010. 19(1): p. 80-93.
15. Fishbine B, *SQUID Magnetometry: Harnessing the Power of Tiny magnetic fields*. Los Alamos Research Quarterly, 2003(Spring 2003): p. 4-11.

16. Goldenberg RL and Cliver SP, *Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards*. Clin Obstet Gynecol, 1997. 40(4): p. 704-14.
17. Bakketeig LS, *Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation*. Eur J Clin Nutr, 1998. 52 Suppl 1: p. S1-4.
18. W.W. H, P.J. T, and M.S. A, *Intrauterine growth restriction*. NeoReviews, 2001(2): p. 129-137.
19. Stratton JF, Scanaill SN, Stuart B, and Turner MJ, *Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. 5(2): p. 114-8.
20. Manning FA, *General principles and applications of ultrasonography*, in *Maternal-Fetal Medicine: principles and practice*, C. R.K. and R. R., Editors. 2004, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 315-356.
21. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, and Eldor A, *High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. 79(11): p. 963-7.
22. Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, and Bhutta ZA, *Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related stillbirths*. BMC Public Health, 2011. 11 Suppl 3: p. S1.
23. Campbell S and Thoms A, *Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation*. Br J Obstet Gynaecol, 1977. 84(3): p. 165-74.
24. Blackwell SC, Moldenhauer J, Redman M, Hassan SS, Wolfe HM, and Berry SM, *Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis*. Arch Gynecol Obstet, 2001. 264(4): p. 191-3.
25. Ounsted M, Moar VA, and Scott A, *Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. 92(3): p. 226-32.
26. Brar HS and Rutherford SE, *Classification of intrauterine growth retardation*. Semin Perinatol, 1988. 12(1): p. 2-10.
27. Lestou VS and Kalousek DK, *Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998. 79(3): p. F223-6.
28. Wladimiroff JW, *A review of the etiology, diagnostic techniques and management of IUGR, and the clinical application of Doppler in the assessment of placental blood flow*. J Perinat Med, 1991. 19(1-2): p. 11-3.
29. Alfircvic Z, Roberts D, and Martlew V, *How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002. 101(1): p. 6-14.
30. Pollack RN and Divon MY, *Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology*. Clin Obstet Gynecol, 1992. 35(1): p. 99-107.
31. Kingdom JC and Kaufmann P, *Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia*. Placenta, 1997. 18(8): p. 613-21; discussion 623-6.
32. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, and Carrara S, *Obstetric management of IUGR*. J Prenat Med, 2009. 3(1): p. 6-9.

33. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, and Golan A, *Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network.* Am J Obstet Gynecol, 2000. 182(1 Pt 1): p. 198-206.
34. Soothill PW, Nicolaidis KH, and Campbell S, *Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses.* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 294(6579): p. 1051-3.
35. Pallotto EK and Kilbride HW, *Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction.* Clin Obstet Gynecol, 2006. 49(2): p. 257-69.
36. Malhotra N, Chanana C, Kumar S, Roy K, and Sharma JB, *Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms.* Indian J Med Sci, 2006. 60(8): p. 311-7.
37. Jahn A, Razum O, and Berle P, *Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases.* Acta Obstet Gynecol Scand, 1998. 77(6): p. 643-8.
38. Botero D and Lifshitz F, *Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth.* Curr Opin Pediatr, 1999. 11(4): p. 340-7.
39. Dahl LB, Kaaresen PI, Tunby J, Handegard BH, Kvernmo S, and Ronning JA, *Emotional, behavioral, social, and academic outcomes in adolescents born with very low birth weight.* Pediatrics, 2006. 118(2): p. e449-59.
40. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, and Simmonds SJ, *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease.* Lancet, 1989. 2(8663): p. 577-80.
41. Gatford KL, Simmons RA, De Blasio MJ, Robinson JS, and Owens JA, *Review: Placental programming of postnatal diabetes and impaired insulin action after IUGR.* Placenta, 2010. 31 Suppl: p. S60-5.
42. Crombach G, *Intrauterine Wachstumsretardierung. Diagnostik und Management.* Der Gynäkologe, 2001. 34(1): p. 42.
43. Arduini D and Rizzo G, *Doppler studies of deteriorating growth-retarded fetuses.* Curr Opin Obstet Gynecol, 1993. 5(2): p. 195-203.
44. Gulmezoglu M, de Onis M, and Villar J, *Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired fetal growth.* Obstet Gynecol Surv, 1997. 52(2): p. 139-49.
45. Nicolaidis KH, Campbell S, Bradley RJ, Bilardo CM, Soothill PW, and Gibb D, *Maternal oxygen therapy for intrauterine growth retardation.* Lancet, 1987. 1(8539): p. 942-5.
46. Nicolini U, Hubinont C, Santolaya J, Fisk NM, and Rodeck CH, *Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses.* Horm Metab Res, 1990. 22(8): p. 426-30.
47. Chen J, Gong X, Chen P, Luo K, and Zhang X, *Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: a meta-analysis.* BMC Pregnancy Childbirth, 2016. 16: p. 225.
48. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, and Leveno KJ, *Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol, 2000. 96(3): p. 321-7.
49. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, and Park SK, *Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements.* Radiology, 1984. 150(2): p. 535-40.

50. Ott WJ, *Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters*. Am J Perinatol, 2002. 19(3): p. 133-7.
51. Alfircvic Z and Neilson JP, *Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 1995. 172(5): p. 1379-87.
52. Campbell S, Vyas S, and Nicolaides KH, *Doppler investigation of the fetal circulation*. J Perinat Med, 1991. 19(1-2): p. 21-6.
53. Baschat AA, Gembruch U, and Harman CR, *The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. 18(6): p. 571-7.
54. Ott WJ, *Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography*. J Ultrasound Med, 2000. 19(10): p. 661-5; quiz 667.
55. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, Buscaglia M, and Battaglia FC, *Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation*. N Engl J Med, 1993. 328(10): p. 692-6.
56. Pardi G, Marconi AM, and Cetin I, *Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review*. Placenta, 2002. 23 Suppl A: p. S136-41.
57. Uotila J, Dastidar P, Heinonen T, Ryymin P, Punnonen R, and Laasonen E, *Magnetic resonance imaging compared to ultrasonography in fetal weight and volume estimation in diabetic and normal pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. 79(4): p. 255-9.
58. Zaretsky MV, Reichel TF, McIntire DD, and Twickler DM, *Comparison of magnetic resonance imaging to ultrasound in the estimation of birth weight at term*. Am J Obstet Gynecol, 2003. 189(4): p. 1017-20.
59. Sandrasegaran K, Lall CG, and Aisen AA, *Fetal magnetic resonance imaging*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006. 18(6): p. 605-12.
60. Bobrow CS, Holmes RP, Muttukrishna S, Mohan A, Groome N, Murphy DJ, and Soothill PW, *Maternal serum activin A, inhibin A, and follistatin in pregnancies with appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses classified by umbilical artery Doppler ultrasound*. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186(2): p. 283-7.
61. Holmes RP, Holly JM, and Soothill PW, *A prospective study of maternal serum insulin-like growth factor-I in pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105(12): p. 1273-8.
62. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, and Maruo T, *Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation*. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186(1): p. 158-66.
63. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, and Romanini C, *Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses*. Early Hum Dev, 1994. 39(1): p. 15-26.
64. Rowlands DJ and Vyas SK, *Longitudinal study of fetal middle cerebral artery flow velocity waveforms preceding fetal death*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. 102(11): p. 888-90.
65. Soothill PW, Bobrow CS, and Holmes R, *Small for gestational age is not a diagnosis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. 13(4): p. 225-8.

66. Craigo SD, Beach ML, Harvey-Wilkes KB, and D'Alton ME, *Ultrasound predictors of neonatal outcome in intrauterine growth restriction*. Am J Perinatol, 1996. 13(8): p. 465-71.
67. Lowery CL, Govindan RB, Preissl H, Murphy P, and Eswaran H, *Fetal neurological assessment using noninvasive magnetoencephalography*. Clin Perinatol, 2009. 36(3): p. 701-9.
68. Preissl H, Lowery CL, and Eswaran H, *Fetal magnetoencephalography: current progress and trends*. Exp Neurol, 2004. 190 Suppl 1: p. S28-36.
69. Micheli C, McCubbin J, Murphy P, Eswaran H, Lowery CL, Ortiz E, and Preissl H, *Verification of fetal brain responses by coregistration of fetal ultrasound and fetal magnetoencephalography data*. Neuroimage, 2010. 49(2): p. 1469-78.
70. Woods JR, Jr. and Plessinger MA, *The fetal visual evoked potential*. Pediatr Res, 1986. 20(4): p. 351-5.
71. Hepper PG and Shahidullah BS, *Development of fetal hearing*. Arch Dis Child, 1994. 71(2): p. F81-7.
72. Malmivuo J and Plonsey R, *Biomagnetism*. 1995, Oxford: Oxford University Press.
73. Blum T, Saling E, and Bauer R, *First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus*. Br J Obstet Gynaecol, 1985. 92(12): p. 1224-9.
74. Wakai RT, Leuthold AC, and Martin CB, *Fetal auditory evoked responses detected by magnetoencephalography*. Am J Obstet Gynecol, 1996. 174(5): p. 1484-6.
75. Eswaran H, Lowery CL, Robinson SE, Wilson JD, Cheyne D, and McKenzie D, *Challenges of recording human fetal auditory-evoked response using magnetoencephalography*. J Matern Fetal Med, 2000. 9(5): p. 303-7.
76. Kiefer I, *Fetale Magnetenzephalographie*. Frauenarzt, 2009. 50(3): p. 230-237.
77. Preißl H, Eswaran H, Murphy P, Wilson JD, Robinson SE, Vrba J, Fife AA, Tilotson M, and Lowery CL, *Recording of Temporal-Spatial Biomagnetic Signals over the whole Maternal Abdomen with SARA - Auditory Fetal Brain Responses*, in *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*. 2001. p. 191.
78. Preissl H, Eswaran H, Wilson JD, Robinson S, Vrba J, Murphy P, and Lowery CL. *Redefining fetal evoked fields with biomagnetic recordings over the whole maternal abdomen*. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*. 2001. DOI: 10.1109/IEMBS.2001.1019011.
79. Kiefer-Schmidt I, Lim M, Wacker-Gussmann A, Ortiz E, Abele H, Kagan KO, Kaulitz R, Wallwiener D, and Preissl H, *Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis*. J Perinat Med, 2012. 40(3): p. 277-86.
80. Draganova R, Eswaran H, Murphy P, Lowery C, and Preissl H, *Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses*. Early Hum Dev, 2007. 83(3): p. 199-207.
81. Eswaran H, Wilson J, Preissl H, Robinson S, Vrba J, Murphy P, Rose D, and Lowery C, *Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus*. Lancet, 2002. 360(9335): p. 779-80.

82. Granier-Deferre C, Bassereau S, Ribeiro A, Jacquet AY, and Decasper AJ, *A melodic contour repeatedly experienced by human near-term fetuses elicits a profound cardiac reaction one month after birth*. PLoS One, 2011. 6(2): p. e17304.
83. Sohmer H, Perez R, Sichel JY, Priner R, and Freeman S, *The pathway enabling external sounds to reach and excite the fetal inner ear*. Audiol Neurootol, 2001. 6(3): p. 109-16.
84. Wilson JD, Adams AJ, Murphy P, Eswaran H, and Preissl H, *Design of a light stimulator for fetal and neonatal magnetoencephalography*. Physiol Meas, 2009. 30(1): p. N1-10.
85. Lowery CL, Campbell JQ, Wilson JD, Murphy P, Preissl H, Malak SF, and Eswaran H, *Noninvasive antepartum recording of fetal S-T segment with a newly developed 151-channel magnetic sensor system*. Am J Obstet Gynecol, 2003. 188(6): p. 1491-6; discussion 1496-7.
86. Leuthold A, Wakai RT, and Martin CB, *Noninvasive in utero assessment of PR and QRS intervals from the fetal magnetocardiogram*. Early Hum Dev, 1999. 54(3): p. 235-43.
87. Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kaehler C, Horigome H, Shigemitsu S, and Peters MJ, *Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography*. BJOG, 2002. 109(11): p. 1235-43.
88. Kahler C, Grimm B, Schleussner E, Schneider A, Schneider U, Nowak H, Vogt L, and Seewald HJ, *The application of fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD)*. Prenat Diagn, 2001. 21(3): p. 176-82.
89. Zhao H and Wakai RT, *Simultaneity of foetal heart rate acceleration and foetal trunk movement determined by foetal magnetocardiogram actocardiography*. Phys Med Biol, 2002. 47(5): p. 839-46.
90. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., and Bots RS, *Are there behavioural states in the human fetus?* Early Hum Dev, 1982. 6(2): p. 177-95.
91. Govindan RB, Vairavan S, Wilson JD, Preissl H, Vrba J, Lowery CL, and Eswaran H, *Understanding dynamics of the system using Hilbert phases: an application to study neonatal and fetal brain signals*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2009. 80(4 Pt 2): p. 046213.
92. McCubbin J, Yee T, Vrba J, Robinson SE, Murphy P, Eswaran H, and Preissl H, *Bootstrap significance of low SNR evoked response*. J Neurosci Methods, 2008. 168(1): p. 265-72.
93. Kiuchi M, Nagata N, Ikeno S, and Terakawa N, *The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: how it differs from vibroacoustic stimulation*. Early Hum Dev, 2000. 58(2): p. 153-65.
94. Kiefer-Schmidt I, Raufer J, Brandle J, Munssinger J, Abele H, Wallwiener D, Eswaran H, and Preissl H, *Is there a relationship between fetal brain function and the fetal behavioral state? A fetal MEG-study*. J Perinat Med, 2013. 41(5): p. 605-12.
95. Vrba J, Robinson SE, McCubbin J, Murphy P, Eswaran H, Wilson JD, Preissl H, and Lowery CL, *Human fetal brain imaging by magnetoencephalography*:

- verification of fetal brain signals by comparison with fetal brain models. Neuroimage, 2004. 21(3): p. 1009-20.*
96. Gutierrez D, Nehorai A, and Preissl H, *Ellipsoidal head model for fetal magnetoencephalography: forward and inverse solutions. Phys Med Biol, 2005. 50(9): p. 2141-57.*
 97. Herschkowitz N, *Brain development in the fetus, neonate and infant. Biol Neonate, 1988. 54(1): p. 1-19.*
 98. Eswaran H, Preissl H, Wilson JD, Murphy P, Robinson SE, Rose D, Vrba J, and Lowery CL, *Short-term serial magnetoencephalography recordings of fetal auditory evoked responses. Neurosci Lett, 2002. 331(2): p. 128-32.*
 99. Holst M, Eswaran H, Lowery C, Murphy P, Norton J, and Preissl H, *Development of auditory evoked fields in human fetuses and newborns: a longitudinal MEG study. Clin Neurophysiol, 2005. 116(8): p. 1949-55.*
 100. Eswaran H, Lowery CL, Wilson JD, Murphy P, and Preissl H, *Functional development of the visual system in human fetus using magnetoencephalography. Exp Neurol, 2004. 190 Suppl 1: p. S52-8.*
 101. Bearden ED, Wilson JD, Zharov VP, and Lowery CL, *Deep penetration of light into biotissue. 2001: p. 417-425.*
 102. Eswaran H, Lowery CL, Wilson JD, Murphy P, and Preissl H, *Fetal magnetoencephalography--a multimodal approach. Brain Res Dev Brain Res, 2005. 154(1): p. 57-62.*
 103. Scher MS, Steppe DA, and Banks DL, *Postnatal adaptation of brain function in full-term neonates as assessed by EEG sleep analyses. Sleep, 1995. 18(7): p. 531-5.*
 104. Eswaran H, Haddad NI, Shihabuddin BS, Preissl H, Siegel ER, Murphy P, and Lowery CL, *Non-invasive detection and identification of brain activity patterns in the developing fetus. Clin Neurophysiol, 2007. 118(9): p. 1940-6.*
 105. Kawai N, *Towards a new study on associative learning in human fetuses: fetal associative learning in primates. Infant and Child Development, 2010. 19(1): p. 55-59.*
 106. James DK, *Fetal learning: a critical review. Infant and Child Development, 2010. 19(1): p. 45-54.*
 107. Madison LS, Adubato SA, Madison JK, Nelson RM, Anderson JC, Erickson J, Kuss LM, and Goodlin RC, *Fetal response decrement: true habituation? J Dev Behav Pediatr, 1986. 7(1): p. 14-20.*
 108. Gaultney JF and Gingras JL, *Fetal rate of behavioral inhibition and preference for novelty during infancy. Early Hum Dev, 2005. 81(4): p. 379-86.*
 109. Sheridan CJ, Preissl H, Siegel ER, Murphy P, Ware M, Lowery CL, and Eswaran H, *Neonatal and fetal response decrement of evoked responses: a MEG study. Clin Neurophysiol, 2008. 119(4): p. 796-804.*
 110. Huotilainen M, Kujala A, Hotakainen M, Parkkonen L, Taulu S, Simola J, Nenonen J, Karjalainen M, and Naatanen R, *Short-term memory functions of the human fetus recorded with magnetoencephalography. Neuroreport, 2005. 16(1): p. 81-4.*
 111. Sheridan C, Draganova R, Ware M, Murphy P, Govindan R, Siegel ER, Eswaran H, and Preissl H, *Early development of brain responses to rapidly presented auditory stimulation: a magnetoencephalographic study. Brain Dev, 2010. 32(8): p. 642-57.*

112. Schleussner E and Schneider U, *Developmental changes of auditory-evoked fields in fetuses*. *Exp Neurol*, 2004. 190 Suppl 1: p. S59-64.
113. Tharp BR, *Neonatal and pediatric electroencephalography*, in *Electrodiagnosis in clinical neurology*, M. Aminoff, Editor. 1986, Churchill Livingstone: New York. p. 77-124.
114. Gross W, Kahler C, Koch K, Nowak H, Michels M, and Seewald HJ, [*Acoustically evoked brain magnetic activity in normal and growth retarded fetuses during the third trimester of pregnancy*]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 1999. 203(2): p. 69-72.
115. Eswaran H, Govindan RB, Haddad NI, Siegel ER, Preissl HT, Murphy P, and Lowery CL, *Spectral power differences in the brain activity of growth-restricted and normal fetuses*. *Early Hum Dev*, 2012. 88(6): p. 451-4.
116. Schneider KT, Butterwegge M, Daumer M, Dudenhausen J, Gonser M, Husslein P, Hecher K, Jensen A, Rath W, Schiermeier S, Schmidt S, Vetter K, and Zimmermann R, eds. *Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt*. DGGG-Leitlinienregister 2012, ed. AWMF. 015/036 (S1).
117. Breckwoldt M and Schneider H, *Mütterliche Erkrankungen: Vena-cava-Kompressionssyndrom*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe*, M. Breckwoldt, M. Kaufmann, and A. Pfeleiderer, Editors. 2008, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 366.
118. Kiefer ID, Draganova R, Schauf B, and Abele H, *Geburtshilfe. Diagnostische Möglichkeiten zur Beurteilung der funktionellen Hirnentwicklung bei intrauteriner Wachstumsretardierung: das fetale MEG*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2009. 69(04): p. 344-347.
119. McCubbin J, Robinson SE, Cropp R, Moiseev A, Vrba J, Murphy P, Preissl H, and Eswaran H, *Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006. 53(8): p. 1720-4.
120. Vrba J, Robinson SE, McCubbin J, Lowery CL, Eswaran H, Wilson JD, Murphy P, and Preissl H, *Fetal MEG redistribution by projection operators*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004. 51(7): p. 1207-18.
121. Wilson JD, Govindan RB, Hatton JO, Lowery CL, and Preissl H, *Integrated approach for fetal QRS detection*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2008. 55(9): p. 2190-7.
122. Chiappa KH, *Evoked potential in clinical medicine*. 1990, New York: Raven Press. p. 1-35.
123. Pillai M and James D, *The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 1990. 76(5 Pt 1): p. 812-6.
124. McCubbin J, Vrba J, Murphy P, Temple J, Eswaran H, Lowery CL, and Preissl H, *Fetal MEG evoked response latency from beamformer with random field theory*. *Neuroimage*, 2010. 49(1): p. 282-92.
125. Matuz T, Govindan RB, Preissl H, Siegel ER, Muenssinger J, Murphy P, Ware M, Lowery CL, and Eswaran H, *Habituation of visual evoked responses in neonates and fetuses: a MEG study*. *Dev Cogn Neurosci*, 2012. 2(3): p. 303-16.
126. Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, and Visser GH, *Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000. 89(1): p. 27-33.
127. Andonotopo W and Kurjak A, *The assessment of fetal behavior of growth restricted fetuses by 4D sonography*. *J Perinat Med*, 2006. 34(6): p. 471-8.

128. Vindla S, James D, and Sahota D, *Computerised analysis of unstimulated and stimulated behaviour in fetuses with intrauterine growth restriction*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. 83(1): p. 37-45.
129. Sriram B, Mencer MA, McKelvey S, Siegel ER, Vairavan S, Wilson JD, Preissl H, Eswaran H, and Govindan RB, *Differences in the sleep states of IUGR and low-risk fetuses: An MCG study*. Early Hum Dev, 2013. 89(10): p. 815-9.
130. Morin EC, Schleger F, Preissl H, Braendle J, Eswaran H, Abele H, Brucker S, and Kiefer-Schmidt I, *Functional brain development in growth-restricted and constitutionally small fetuses: a fetal magnetoencephalography case-control study*. BJOG, 2015. 122(9): p. 1184-90.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am fMEG- Zentrum der Universitäts- Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Diethelm Wallwiener durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt, Fachärztin an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen und Studienleitung am fMEG- Zentrum, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hubert Preißl, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Tübingen und Forschungsgruppenleiter am fMEG- Zentrum, sowie der Forschungsgruppe am SARAResearchCenter der University of Arkansas for Medical Sciences (USA), die mit der Studie von Kiefer et al. (2008) den Grundstein für diese Studie gelegt hat.

Die Rekrutierung der Probandinnen sowie die sonographischen Gewichtsschätzungen und dopplersonographischen Messungen der Umbilikalarterie zur Einteilung in die Studiengruppen erfolgten an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durch Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt und Kollegen.

Die Betreuung der Probandinnen am fMEG- Zentrum wurde durch Magdalene Weiß, studienbegleitende Hebamme, unterstützt. Sie vereinbarte Messtermine, archivierte die Anamnesedaten, schrieb die CTGs, bestimmte den Blutdruck und half den Probandinnen beim Kleidungswechsel sowie beim Positionieren auf dem Messgerät. Die sonographische Bestimmung der Position des fetalen Kopfes vor und nach jeder Messung erfolgte durch Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt.

Die fachliche Betreuung meiner Arbeit sowie die Einarbeitung in die Durchführung der Messungen und Datenanalyse erfolgten ebenfalls durch Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt. Die Versuche, die Datenanalyse und die statistische Auswertung wurden von mir anschließend eigenständig durchgeführt. Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den _____

Ort, Datum

Nadine Rieder

8 Anhang

Anamnese:

ET:		SSW:	
Wie oft waren sie bisher schwanger - diese SS mit einbezogen?			
Aborte:	Anzahl: _____	Wann: _____	SSW _____
Abtreibungen:	Anzahl: _____	Wann: _____	SSW _____
Geburten:	Anzahl: _____	Wann: _____	_____
	Wann: _____	_____	_____
	in welcher SSW _____		
<i>Gab es damals Komplikationen, wenn ja welche:</i>			
Haben/Hatten Sie Probleme in dieser Schwangerschaft, welche und wann?			
Was ist das Geschlecht Ihres ungeborenen Kindes?			
Hat Ihr ungeborenes Kind Auffälligkeiten?			
Haben Sie Krankheiten, wenn ja welche:			
Haben Sie gelegentlich Schwindelanfälle oder Bewusstseinsverluste?			
Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen/ Behinderungen?			
Nehmen Sie Medikamente, wenn ja welche:			
Haben Sie eine Allergie:			
Rauchern Sie, wenn ja wieviel pro Tag?		Trinken Sie Alkohol, wieviel Gläser/ was?	
Wieviel wogen Sie am Anfang der SS	Wieviel wiegen Sie jetzt?	Wie groß sind Sie?	
kg	kg	cm	
Sind/ waren Sie berufstätig, wenn ja als was bis wann?		Welchen Schulabschluss haben Sie?	
(ledig, verheiratet, geschieden, verwitwet)			

Anhang 8.1: Anamnesebogen zur Schwangerschaft und allgemeine Anamnese

Liebe Studienteilnehmerin,
um unsere Studie abzuschließen, sind wir auch daran interessiert wann und wie ihr Kind zu Welt kam.

Deshalb würden wir uns sehr freuen, wenn Sie uns die folgenden Kindsangaben mitteilen könnten

- per Telefon (07071-2987658),
- per Fax (07071-29-4573)
- per E-mail an magdalene.weiss@med.uni-tuebingen.de

Die benötigten Kindsdaten finden Sie beispielsweise in Ihrem Mutterpaß bei den Geburtsdaten.

Mütterliche Daten:

Studien- ID:

Name:

Kindliche Geburtsdaten:

Name des Kindes: _____

Geburtsdatum: _____

Geburtsmodus: vaginal Saugglocke Zange Kaiserschnitt

Grund für Saugglocke/Zange/Kaiserschnitt: _____

Geschlecht: Mädchen Junge

Kindsgewicht: _____

Kindslänge: _____

Schwangerschaftswoche: _____

Kopfumfang: _____

Nabelschnur-pH: _____

APGAR-Werte: _____ / _____ / _____

Vielen Dank !

Wir wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute für den Start ins gemeinsame Leben.

Ihr fMEG-Team

Einwilligungserklärung

FMEG MESSUNG FETALER HERZ- UND HIRNAKTIVITÄT

Studienleiter:

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

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

Mit dieser Unterschrift bestätige ich,...

- ...dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- ...dass ich darüber aufgeklärt wurde, dass die Untersuchung mit keinen Risiken oder Nebenwirkungen für mich und meinen Fetus verbunden ist.
- ...dass ich freiwillig an der Untersuchung teilnehme und darüber informiert wurde, dass ich meine Teilnahme jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen werden.
- ...dass ich über den Umgang mit personenbezogenen Daten aufgeklärt wurde.
- ...dass ich der Teilnahme an der Studie zustimme.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten ohne Namensnennung auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden) erfolgt.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine bei den Studienleiter vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

(Name der Teilnehmerin / des Teilnehmers)

Tübingen,

(Ort)

(Datum)

Mutter:
Vater:

(Unterschrift)

Studienleiterin

Pat.ID: _____ Datum: _____

1. CTG vor Messung: (20 min)

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

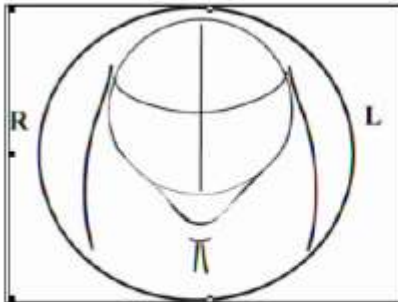
Vor Messung

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

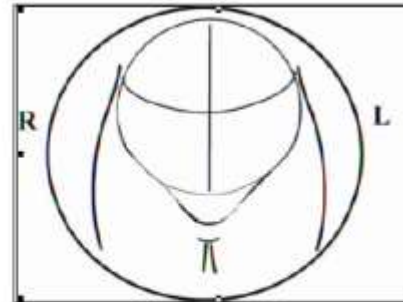
Nach Messung

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

Fetale Position:



Fetale Position



Anhang 8.4: Dokumentation von CTG und sonographisch bestimmter fetaler Position vor und nach der Messung

Pat.ID: _____ Datum: _____

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

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

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

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

4. Messung der Spontanaktivität (10min):

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

Sitzhöhe:

Normale Messung : Ja / Nein _____

Abgebrochen wegen:

Pat.-ID: _____

Sitzung: _____

Datum: _____

Patientinnen- Evaluationsbogen

1. Wie haben Sie die Messung empfunden?

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

1	2	3	4	5	6

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

2. Wie war die Empfindung an den folgenden Körperstellen?

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

	Kopf	Genick	Schulter	Arme	Schambein	Hüfte	Knie	Ober- schenkel	Unter- schenkel
Meßbeginn									
Meßmitte									
Meßende									
Sonstiges: _____									

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

Ton:		Weshalb:	
Licht:		Weshalb:	

4.) Wie bewerten Sie folgende Aspekte der Messung:

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

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

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

Bewertungsskala 1 - 10

Kindbewegung: 1 sehr ruhig - 10 = sehr aktiv

Wehentätigkeit: 1 = keine - 10 = starke Wehentätigkeit

	Kindbewegungen	Wehentätigkeit
Vor der Messung		
Meßbeginn		
Meßmitte		
Meßende		
Nach der Messung		

6.) Sonstige Bemerkungen/ Anregungen:

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Probandin	Alter (Jahre)	BMI vor SS	Mütterliche Systemerkrankungen und Rauchen in SS	Schwangerschaftskomplikationen, fetale Auffälligkeiten	Geburtsmodus (Indikation)
Ko1	35	24	Hypothyreose	-	Vakuumentraktion (drohende Asphyxie)
Ko2	35	22	-	schwangerschaftsassozierte Varikosis	prim. Sectio (zweifache Nabelschnurumschlingung)
Ko3	34	22	Neurodermitis	-	Vakuumentraktion (Geburtsstillstand)
Ko4	33	27	-	-	Spontanpartus
Ko5	42	24	-	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes	Sek. Sectio (suspektes CTG, Geburtsstillstand)
Ko6	27	20	Gelegenheitsraucherin	-	Spontanpartus
Ko7	35	33	Faktor V-Leiden, Z.n. Pfortaderthrombose	Blutung 13. SSW (stationär), fetale Makrosomie	Vakuumentraktion (path. CTG)
Ko8	33	23	-	-	Spontanpartus
Ko9	42	26	Hypothyreose bei Z.n. Strumektomie	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes	Spontanpartus
Ko10	37	35	Hypothyreose, Gerinnungsstörungen	Gestationsdiabetes, maternale Ödeme	prim. Sectio (frustr. Einleitungsversuch)
Ko11	30	21	-	retroplazentares Hämatom	Vakuumentraktion (path. CTG)
Ko12	33	28	-	-	Spontanpartus
Ko13	28	28	Hypothyreose	beg. Präeklampsie	Spontanpartus
Ko14	30	21	Hypothyreose, Neurodermitis	ursprünglich Geminigravidität, Frühabort eines Feten	Vakuumentraktion (path. CTG)
Ko15	35	23	Faktor V Leiden, akute intermittierende Porphyrie	-	Spontanpartus
Ko16	35	25	M. Crohn, Thalassämia minor, Hypothyreose	-	Spontanpartus
Ko17	41	24	-	-	sek. Sectio (Beckenendlage, Uterusruptur)
Ko18	41	25	-	-	prim. Sectio (Z.n. 2x Sectio)
Ko19	30	25	Hypophysenadenom	Gestationsdiabetes, maternale Ödeme, Oligohydramnie, fetale Makrosomie	sek. Sectio (Geburtsstillstand)

BMI = Body- Mass- Index, SS = Schwangerschaft, SSW = Schwangerschaftswoche, Z.n. = Zustand nach, V.a. = Verdacht auf, prim. = primär, sek. = sekundär, path. = pathologisch, frustr. = frustan, beg. = beginnend, CTG = Kardiotokogramm.

Anhang 8.7: Anamnesedaten der Kontroll-Gruppe hinsichtlich Schwangerschaft und Geburt

Probandin	SSW bei Geburt	Apgar 1-5-10 min	Nabelarterien- pH	Geburtsgewicht in g	Länge in cm	Überwachung des Neugeborenen
Ko1	40	9-10-10	7,25	3080	48	-
Ko2	40	9-10-10	7,23	3400	52	-
Ko3	41	8-9-9	7,27	3560	55	-
Ko4	41	8-9-10	7,25	3270	52	-
Ko5	41	9-10-10	7,24	3290	49	-
Ko6	40	8-9-10	7,21	3500	51	-
Ko7	39	9-10-10	7,26	3750	52	ja (Wochenstation)
Ko8	42	8-8-9	7,27	3640	53	ja (Wochenstation)
Ko9	40	9-9-10	7,19	3748	49	-
Ko10	41	10-10-10	7,36	3820	55	-
Ko11	43	5-9-9	7,13	3880	52	ja (Wochenstation)
Ko12	39	9-10-10	7,21	3480	51	-
Ko13	39	8-10-10	7,15 (Kontrolle 7,39)	3200	48	-
Ko14	40	9-10-10	7,38	3320	52	-
Ko15	40	9-10-10	7,23	2920	51	-
Ko16	41	9-10-10	7,25	3390	50	-
Ko17	38	6-8-9	7,15	2740	49	ja (Wochenstation)
Ko18	39	9-10-10	7,33	3590	52	-
Ko19	41	9-10-10	7,31	4210	55	ja (Wochenstation)

Deutlich von der Norm abweichende Werte wurden fett markiert. Bei Überwachung des Neugeborenen steht die klinische Abteilung in Klammern. SSW = Schwangerschaftswoche.

Probandin	Alter (Jahre)	BMI vor SS	Mütterliche Systemerkrankungen und Rauchen in SS	Schwangerschaftskomplikationen, fetale Auffälligkeiten	Geburtsmodus (Indikation)
IUGR1	33	30	4 Zigaretten/Tag	-	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, fetaler Wachstumsstillstand, beg. Zentralisation)
IUGR2	26	27	1 Zigarette/Tag	fetaler Ventrikelseptumdefekt	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, geringes Intervallwachstum)
IUGR3	35	29	art. Hypertonie, Hypothyreose	-	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, geringes Intervallwachstum)
IUGR4	41	33	art. Hypertonie	-	Notsectio (Plazentainsuffizienz, path. CTG)
IUGR5	23	24	-	-	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, beg. Zentralisation)
IUGR6	32	23	-	-	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, path. CTG, Insertio velamentosa)
IUGR7	32	36	PCO-Syndrom, art. Hypertonie, Thalassämia minor 6 Zigaretten/Tag	insulinpflichtiger Gestationsdiabetes	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, suspektes CTG)
IUGR8	28	23	-	HELLP-Syndrom	prim. Sectio (Plazentainsuffizienz, beg. HELLP-Syndrom)

BMI = Body- Mass- Index, SS = Schwangerschaft, art. Hypertonie = arterielle Hypertonie, PCO-Syndrom = polyzystisches Ovarialsyndrom, prim. = primär, sek. = sekundär, path. = pathologisch, beg. = beginnend.

Probandin	SSW bei Geburt	Apgar 1-5-10 min	Nabelarterien- pH	Geburtsgewicht in g	Länge in cm	Überwachung des Neugeborenen
IUGR1	34	8-8-8	7,35	1295	39	ja (Neonatologie)
IUGR2	38	8-9-10	7,27	1990	43	ja (Neonatologie)
IUGR3	36	8-9-10	7,32	2130	48	ja (Neonatologie)
IUGR4	38	8-9-9	7,23	1950	46	ja (Neonatologie)
IUGR5	36	7-9-9	7,3	1630	38	ja (Neonatologie)
IUGR6	37	8-10-10	7,34	1960	43	ja (Wochenstation)
IUGR7	30	7-8-9	7,28	985	37	ja (Neonatologie)
IUGR8	37	8-9-10	7,3	1710	42	ja (Neonatologie)

Deutlich von der Norm abweichende Werte wurden fett markiert. Bei Überwachung des Neugeborenen steht die klinische Abteilung in Klammern. SSW = Schwangerschaftswoche.

Probandin	Alter (Jahre)	BMI vor SS	Mütterliche Systemerkrankungen und Rauchen in SS	Schwangerschaftskomplikationen, fetale Auffälligkeiten	Geburtsmodus (Indikation)
SGA1	23	22	-	maternaler Nierenstau, vorzeitige Wehentätigkeit (stationär)	prim. Sectio (maternale Ischialgie)
SGA2	27	20	-	vorzeitige Wehentätigkeit	prim. Sectio (path. CTG)
SGA3	27	24	-	-	sek. Sectio (Narbenschmerz bei Z.n. Sectio)
SGA4	27	36	-	Gestationsdiabetes, singuläre Nabelschnurarterie	prim. Sectio (path. Doppler)
SGA5	28	21	Diabetes mellitus Typ I, Hypothyreose	-	prim. Sectio (suspektes CTG)
SGA6	28	20	Hypothyreose	maternale Thrombozytopenie	Spontanpartus
SGA7	23	21	-	beginnende Präeklampsie	Notsectio (path. CTG)
SGA8	39	25	MTHFR- Mutation, PAI-1-Mutation	-	prim. Sectio (Z.n. Myomenuklation)

BMI = Body- Mass- Index, SS = Schwangerschaft, MTHFR = Methylentetrahydrofolat- Reduktase, PAI-1 = Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (Mutationen von MTHFR und PAI-1 führen zu Thrombophilie), prim. = primär, sek. = sekundär, path. = pathologisch, Z.n. = Zustand nach.

Probandin	SSW bei Geburt	Apgar 1-5-10 min	Nabelarterien- pH	Geburtsgewicht in g	Länge in cm	Überwachung des Neugeborenen
SGA1	37	9-10-10	7,3	2310	46	ja (Neonatologie)
SGA2	39	9-10-10	7,31	2550	47	ja (Wochenstation)
SGA3	38	8-9-9	7,36	2300	46	ja (Neonatologie)
SGA4	38	9-10-10	7,37	2070	44	ja (Wochenstation)
SGA5	32	4-7-9	7,35	1460	40	ja (Neonatologie)
SGA6	40	7-8-10	7,17	2720	49	ja (Wochenstation)
SGA7	42	4-8-9	7,25	2650	48	ja (Neonatologie)
SGA8	38	9-10-10	7,37	2385	47	ja (Neonatologie)

Deutlich von der Norm abweichende Werte wurden fett markiert. Bei Überwachung des Neugeborenen steht die klinische Abteilung in Klammern. SSW = Schwangerschaftswoche.