

DIE ABHÄNGIGKEIT KINDLICHER GEBURTSPARAMETER
VON DER FETALEN BEWEGUNGSAKTIVITÄT
IM SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF BEI KINDERN
DIABETISCHER UND NICHTDIABETISCHER MÜTTER

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Laura Swiderski

geboren am 09.03.1994 in Halberstadt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Uwe Schneider, Jena
2. Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer, Jena
3. Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preißl, Tübingen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 12.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Zusammenfassung	9
2 Einleitung	11
2.1 Fetale Bewegungsaktivität	11
2.2 Fetale Entwicklung	14
2.2.1 Gewichtsentwicklung des Feten	15
2.2.2 Funktion und Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems	18
2.2.3 Perinatale Programmierung	20
2.3 Gestationsdiabetes Mellitus	21
2.3.1 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes	22
2.3.2 Folgen des Gestationsdiabetes	24
2.3.2.1 Folgen des Gestationsdiabetes für das Kind	24
2.3.2.2 Folgen des Gestationsdiabetes für die Mutter	27
2.3.3 Diagnostik, Therapie und Prävention des Gestationsdiabetes	28
2.4 Fetale Magnetkardiographie	30
2.4.1 Fetale Verhaltenszustände	31
2.4.2 Analyse und Quantifizierung fetaler Bewegungen mittels Magnetkardiographie	33
2.4.3 Bedeutung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter	36
2.4.3.1 Zeitparameter	37
2.4.3.2 Frequenzparameter	38
3 Ziele der Arbeit	39
4 Material und Methoden	41

4.1	Studiendesign	41
4.2	Charakterisierung der Studiengruppen.....	42
4.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
4.3	Datenerfassung	45
4.4	Datenanalyse	47
4.4.1	Klassifikation fetaler Verhaltenszustände	48
4.4.2	Berechnung der fetalen Bewegungsaktivität.....	49
4.4.3	Erhebung der Zuckerparameter.....	49
4.4.4	Berechnung der HRV – Parameter	51
4.5	Statistische Analyse	51
5	Ergebnisse	54
5.1	Charakterisierung der Untersuchungsgruppen.....	54
5.2	Einfluss der maternalen Blutzuckereinstellung auf die fetale Bewegungsaktivität	57
5.3	Einfluss von fetaler Bewegung und maternaler Blutzuckereinstellung auf das Geburtsgewicht.....	57
5.3.1	Normalkohorte	57
5.3.2	Diabeteskohorte.....	58
5.4	Untersuchung der HRV – Parameter im Vergleich beider Kohorten	61
5.4.1	HRV – Parameter im Zeitbereich	61
5.4.2	HRV – Parameter im Frequenzbereich	64
5.5	Einfluss von fetaler Bewegung und maternaler Blutzuckereinstellung auf das fetale autonome Nervensystem	66
5.5.1	Normalkohorte	66
5.5.2	Diabeteskohorte.....	67
6	Diskussion.....	70
6.1	Charakterisierung der Untersuchungsgruppen.....	70

6.2	Einflussfaktoren auf kindliches Geburtsgewicht	73
6.3	HRV – Parameter im Vergleich beider Untersuchungsgruppen	75
6.4	Einflussfaktoren auf das fetale autonome Nervensystem.....	77
6.5	Methodenkritik	79
7	Schlussfolgerung.....	82
8	Literaturverzeichnis	84
9	Anhang.....	91
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	91
9.2	Tabellenverzeichnis.....	92
9.3	Danksagung	93
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung	94

Abkürzungsverzeichnis

Actamp20	Perzentilenabstand zwischen 20. und 95. Perzentile der NN-Intervallserie [bpm]
AGA	appropriate for gestational age, engl. – Gestationsaltersentsprechend
ANS	autonomes Nervensystem
BI	Bewegungsindex
BMI	Body Mass Index, engl.
bpm	beats per minute, engl. – Schläge pro Minute
CRF	Case Report Form, engl.
CTG	Cardiotocography, engl – Kardiotokographie
EKG	Elektrokardiographie
FFT	Fast Fouriertransformation, engl.
FHAT	Fetal Heartrate Analysis Tool, engl.
fHRP	Fetal Heart Rate Pattern, engl. – fetale Herzfrequenzmuster
fMKG	fetale Magnetkardiographie
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GEE	General Estimated Equations, engl. – verallgemeinerte Schätzgleichungen
HBG	höchste Blutglukose [mmol/l]
HF	High Frequency, engl. – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,4 – 1,7 Hz [ms ²]

HRV	Heart Rate Variability, engl. – Herzfrequenzvariabilität
ICA	Independent Component Analysis, engl.
IGF	Insulin-like-Growth-Factor
IUGR	Intrauterine Growth Restriction, engl. – intrauterine Wachstumsrestriktion
LF	Low Frequency, engl. – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,08 bis 0,2 Hz [ms ²]
LGA	large for gestational age, engl. – groß für Gestationsalter
MBG	mittlere Blutglukose [mmol/l]
MBGpp	mittlere postprandiale Blutglukose [mmol/l]
MCC	Moving Correlation Coefficient, engl. – Bewegungskorrelationskoeffizient
MMA	Minimum – Maximum – Amplitude
NN	normal – to – normal beat, engl.
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p. c.	post conceptionem
p. m.	post menstruationem
pNN5	percentage of successive NN-intervals > 5 ms, engl. – Prozentsatz der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle > 5 ms [%]
PSD	Power Spectral Density, engl. – spektrale Leistungsdichte
RMSSD	root mean square of successive NN differences, engl. – Quadratwurzel aufeinanderfolgender NN-Intervalle [ms]

RSA	respiratorische Sinusarrhythmien
RSS	L2-Norm der Herzvektoren
SDNN	standard deviation of the mean, engl. – Standardabweichung vom Mittelwert [ms]
SGA	small for gestational age, engl. – klein für Gestationsalter
SQUIDS	Superconducting Quantum Unit Interference Devices, engl.
SSA	Signal Space Angle, engl. – Signal Raum Winkel
SSW	Schwangerschaftswoche
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
VLF	Very Low Frequency, engl. – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,02 – 0,08 Hz [ms ²]

1 Zusammenfassung

Gestationsdiabetes Mellitus (GDM) ist als Stoffwechselerkrankung eine Schwangerschaftskomplikation, die in den letzten Jahren immer mehr Frauen betrifft. Dabei beeinflusst diese Erkrankung Mutter und Fetus nicht nur während der Schwangerschaft, sondern kann langfristig Einfluss auf die kindliche Entwicklung nehmen. Eine Komplikation, die sowohl die Geburt als auch das spätere kindliche Leben verändern kann, ist die makrosome Kindesentwicklung. Als makrosom werden Kinder bezeichnet, die > 4000 g bei Geburt wiegen. Kinder diabetischer Mütter, die mit einem solchen Gewicht geboren werden, leiden häufiger unter dem frühen Auftreten kardiovaskulärer und endokrinologischer Krankheiten. Die Fidgety – Hypothese postuliert, dass kindliche intrauterine Bewegungen einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung bei Feten diabetischer Mütter nehmen können. Mittels magnetkardiographischer Untersuchungen sollen in dieser Arbeit die fetalen Bewegungen quantifiziert und deren Einfluss auf die Gewichtsentwicklung bei Kindern diabetischer und stoffwechselgesunder Mütter dargestellt werden. Vermutet wird ein negativer Zusammenhang zwischen fetaler Bewegung und dem Gewicht bei Geburt. Weiterhin lässt sich durch die Methode der fetalen Magnetkardiographie (fMKG) auch die Reifung des fetalen autonomen Nervensystems (ANS) nachvollziehen. Dabei können aus den Herzschlagintervallserien die Herzfrequenzvariabilitätsparameter (HRV – Parameter) berechnet werden, aus denen sich Rückschlüsse auf die Entwicklung des fetalen ANS ziehen lassen. Dementsprechend sollen in dieser Arbeit zusätzlich die Auswirkungen des GDM und fetaler Bewegungen auf das kindliche ANS untersucht werden. Es wird vermutet, dass Kinder diabetischer Mütter einen höheren Sympathikotonus als Kinder stoffwechselgesunder Mütter aufzeigen.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden 186 Frauen, 167 stoffwechselgesunde und 19 Gestationsdiabetikerinnen, mehrfach im Schwangerschaftsverlauf magnetkardiographisch untersucht. Zur Berücksichtigung der Reifungsschritte des fetalen ANS wurden Subgruppen zu Messungen vor und nach der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) erstellt.

Zudem wurden intraindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Ausreifung des fetalen ANS und Mehrfachmessungen, berücksichtigt.

In dieser Arbeit fand sich eine positive Assoziation zwischen fetaler Bewegungsaktivität und Geburtsgewicht im Normalkollektiv. Dies konnte im Diabeteskollektiv so nicht gezeigt werden. Hohe mütterliche Blutzuckerwerte führen in dieser Kohorte erwartungsgemäß zu einem hohen Kindesgewicht bei Geburt. Allerdings zeigt der Interaktionsterm aus fetaler Bewegung und mütterlichen Glukosewerten keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht. Somit könnte die kindliche Bewegungsaktivität einen kompensatorischen Einfluss auf den Glukoseeffekt hinsichtlich des Geburtsgewichtes haben. Die fetale Bewegungsaktivität ist somit möglicherweise ein Faktor, der unterschiedliche Gewichtsentwicklungen bei Kindern diabetischer Mütter mit ähnlicher Stoffwechseleinstellung erklären könnte.

Weiterhin lässt sich nachweisen, dass der GDM einen Einfluss auf die Reifung des fetalen ANS nimmt. Kinder diabetischer Mütter wiesen gegenüber dem Normalkollektiv erhöhte parasymphatisch modulierte HRV – Parameter auf. Diese Veränderungen zeigten sich insbesondere nach der 32. SSW sowie über den gesamten untersuchten Zeitraum. Ein erhöhter Sympathikotonus konnte nicht nachgewiesen werden. Die höheren parasymphatisch modulierten Werte könnten auf eine insulin-vermittelte Vagusreizung zurückgeführt werden. Insgesamt ist der dargestellte Einfluss des GDM auf die Reifung des fetalen ANS nur gering. Auch der Zusammenhang zwischen kindlicher Bewegungsaktivität und mütterlichen Glukosewerten mit der Entwicklung des fetalen ANS wurde untersucht. Dabei zeigten sich, wie physiologisch erwartet, die sympathisch bedingten HRV – Parameter bei hoher fetaler Bewegungsaktivität erhöht. Auch hohe postprandiale maternale Blutzuckerwerte führen zu hohen fetalen sympathisch bedingten Parametern.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in Abhängigkeit der fetalen Bewegungsaktivität Unterschiede im Reifungsverhalten des ANS finden, somit fetale Bewegungsaktivität einen Reifungsmarker darstellt, für den bei Gestationsdiabetikerinnen ein geringer Effekt auf die kindliche Gewichtsentwicklung unter dem Einfluss mütterlicher Blutzuckerspiegel gezeigt werden konnte.

2 Einleitung

Die pränatale Entwicklung kann durch verschiedene Stellgrößen beeinflusst werden. Dabei kann über den Prozess der fetalen Programmierung auch Einfluss auf die Krankheitsentwicklung im weiteren Lebensverlauf nachgewiesen werden (Barker 2001). Folgen einer gestörten oder veränderten intrauterinen Versorgung können das frühe Auftreten von kardiovaskulären oder auch endokrinologischen Erkrankungen sein. Dabei nehmen auch gestörte intrauterine Glukosekonzentrationen, wie sie bei einem GDM vorliegen, Einfluss auf fetale Reifungsprozesse. Vor allem Kinder diabetischer Mütter, die bei Geburt ein makrosomes Geburtsgewicht aufzeigen, weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, bereits im Jugendalter unter metabolischen Erkrankungen zu leiden. Gerade kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland die häufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2017). Demzufolge gilt es, Auslöser solcher Erkrankungen und somit auch Einflussfaktoren auf die kindliche Entwicklung genauer zu untersuchen und zu verstehen. Daher sollen in dieser Arbeit der mütterliche GDM und der Einfluss fetaler Bewegungen auf die kindliche Gewichtsentwicklung und die Reifung des fetalen ANS mittels magnetkardiographischer Aufnahmen untersucht und beschrieben werden.

2.1 Fetale Bewegungsaktivität

Die kindlichen Bewegungen im Mutterleib gelten als Ausdruck kindlichen Wohlergehens (Manning et al. 1979). Die mütterliche Wahrnehmung von Kindsbewegungen ist dabei seit Jahrhunderten ein Zeichen für fetales Leben (Sorokin und Dierker 1982). Auch in der modernen Geburtshilfe gilt die Palpation von sich bewegenden Kindesteilen durch den Arzt als sicheres Schwangerschaftszeichen. Reduzierte fetale Bewegungsaktivität sind ein Warnsignal und werden auch mit erhöhter fetaler Mortalität in Zusammenhang gebracht (Froen et al. 2008). Bereits ab der 9. SSW lassen sich spontane fetale Bewegungen von Extremitäten, Kopf und Rumpf im Ultraschall nachweisen (de Vries et al. 1982).

Ab der 14. SSW sind koordinierte Extremitätenbewegungen darstellbar, etwa ab der 17. SSW können erste kindliche Bewegungen auch von der Mutter wahrgenommen werden. Nach der 26. SSW ist das fetale Nervensystem so weit ausgereift, dass sowohl rhythmische Atembewegungen als auch Körperbewegungen koordiniert ablaufen (Moore et al. 2013, Sadler 2014).

Im Schwangerschaftsverlauf können verschiedene Bewegungsarten unterschieden werden. Zum einen können mittels Ultraschall feine Extremitätenbewegungen, wie Hand – Gesicht – Kontakte sowie Situationen mit fetalem Schluckauf dargestellt werden. Zum Anderen lassen sich grobe massive Bewegungen von Atembewegungen differenzieren (Roodenburg et al. 1991). Atembewegungen des Feten treten sowohl in ruhigen als auch aktiven fetalen Zuständen auf, sie sind prozentual häufiger während aktiver Zustände, lassen sich jedoch während ruhiger Zustände besser nachweisen.(Nijhuis et al. 1983). Zudem unterliegt die fetale Bewegungsaktivität tageszeitlichen Schwankungen mit einem Höhepunkt abends und zur Nacht hin.

Im gesamten Schwangerschaftsverlauf zeigt sich mit steigendem Gestationsalter eine Reduktion fetaler Bewegungen (Roodenburg et al. 1991, Sorokin und Dierker 1982). Es ist beschrieben, dass der Anteil aktiver Perioden insgesamt zum Ende der Schwangerschaft abnimmt, der Anteil der Bewegungen innerhalb dieser Zeitabschnitte jedoch gleich bleibt. Weiterhin steigt die intrafetale Konsistenz von Bewegungsanteilen mit zunehmendem Schwangerschaftsalter (Ten Hof et al. 2002).

Intrauterine Kindesbewegungen können sowohl durch externe, als auch interne Stimuli beeinflusst werden. Dabei lösen gerade Geräusche, Vibrationen und auch Licht vermehrte Aktivitäten beim Feten aus. Solche Kopplungen aus Reizaufnahme, -verarbeitung und -beantwortung sind jedoch erst nach entsprechender Reifung des fetalen Nervensystems möglich (Fox und Badalian 1993). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl in normalen, als auch in durch GDM komplizierten Schwangerschaften, kein Zusammenhang zwischen mütterlichen Mahlzeiten und groben fetalen Bewegungen besteht (Roodenburg und Wladimiroff 1981,

Natale et al. 1983). Dies verhält sich jedoch anders bei den fetalen Atembewegungen. Hier zeigt sich ein Anstieg dieser Bewegungsart nach Zuckeringestion der Mutter bereits ab der 24. SSW (Nijhuis et al. 1986). Bei Diabetikerinnen wurde untersucht, welchen Einfluss die mütterliche Stoffwechselsituation auf die aktuelle Bewegungsaktivität der Feten hat. Hier zeigte sich kein Zusammenhang zwischen maternalen Hyperglykämien und der fetalen Bewegungsaktivität. Allerdings konnten unter hypoglykämischen Stoffwechselsituationen vermehrte fetale Bewegungen festgestellt werden (Holden et al. 1984).

In der Analyse von fetalen Bewegungen und Herzfrequenzmustern wird deutlich, dass fetale Bewegungen häufig mit Akzelerationen der fetalen Herzfrequenz gekoppelt sind (Schmidt et al. 2014). Dabei nimmt die Bewegungs – Akzelerationskopplung im Schwangerschaftsverlauf zu und ist bereits ab der 21. SSW nachweisbar (Baser et al. 1992). Diese Kopplungen gelten als Reifezeichen und spiegeln die gleichzeitige Aktivierung von den für motorische und kardiovaskuläre Vorgänge zuständigen Gehirnarealen wieder (DiPietro et al. 1996). Intrauterin kann der Fetus seinen Kreislauf hauptsächlich über Veränderungen der Herzfrequenz aufrechterhalten. Damit gehen Bewegungen, die Kreislaufanpassungen nach sich ziehen, häufig mit einem Herzfrequenzanstieg einher.

Die von Zisser et al. beschriebene Fidgety-Fetus-Hypothese besagt, dass ein Unterschied im Outcome Geburtsgewicht zwischen aktiven und inaktiven Feten diabetischer Mütter besteht. Damit wird die kindliche Bewegungsaktivität als Einflussfaktor auf das Geburtsgewicht postuliert. Vermutet wird, dass eine erhöhte fetale Bewegungsaktivität den Zuckereinfluss der GDM-Patientinnen auf das kindliche Geburtsgewicht minimieren oder sogar ausgleichen kann. Inaktive, bewegungsfaulere Feten haben somit ein höheres Risiko makrosom geboren zu werden (Zisser et al. 2006).

2.2 Fetale Entwicklung

Die Entwicklung eines Kindes im Mutterleib umfasst den Zeitraum von der Befruchtung der mütterlichen Eizelle bis zur Geburt des Kindes. Physiologisch beträgt dieser Zeitraum 266 Tage, also 38 Wochen nach dem Zeitpunkt der Ovulation (post conceptionem – p. c.). Klinisch nutzt man vor allem die Zeiteinteilung ab dem ersten Tag der letzten Periode (post menstruationem – p. m.) und betrachtet hier 280 Tage, entsprechend 40 Wochen. In dieser Arbeit werden die Angaben zum Gestationsalter mittels klinischer Schreibweise in SSW angegeben. Bei dieser Ausdrucksweise werden abgeschlossene SSW + Tage der neuen Woche beschrieben. So entspricht der zweite Tag der 32. SSW: 31+2 für 31 abgeschlossene SSW und zwei Tage der 32. SSW (Weyerstahl 2013).

Neben diesen Betrachtungen unterteilt man eine Schwangerschaft in Trimester, die jeweils drei Monate, beziehungsweise 13 Wochen umfassen. Diese weithin verbreitete Einteilung dient auch der vereinfachten Einschätzung der zeitgerechten physiologischen Reifung des Kindes und der entsprechenden Anpassungen mütterlicherseits. Das erste Trimester umfasst die erste bis 13. SSW, zwischen der 14. und 26. SSW befinden sich Schwangere im zweiten Trimester, das letzte Drittel beginnt in der 27. und endet mit der 40. SSW, bzw. der Geburt (Eppinger 2013).

Je nach Zeitpunkt der Geburt werden die Kinder in Frühgeborene, reife Neugeborene und übertragene Neugeborene bezeichnet. Als Frühgeburt werden Kinder bezeichnet, die vor der vollendeten 37. SSW (< 36+6) zur Welt gebracht wurden. Reife Neugeborene werden zwischen der vollendeten 37. und der 42. SSW (37+0 – 42+0) entbunden. Übertragene Neugeborene kommen nach der 42. SSW (> 42+0) zur Welt.

Die Reifung bis hin zum Neugeborenen lässt sich in Embryonal- und Fetalperiode einteilen. Erstere endet mit der achten SSW und ist gekennzeichnet durch die Ausreifung der Keimblätter zu Organanlagen, der sogenannten Organogenese. Dies ist als besonders kritische Zeit in der Schwangerschaft zu betrachten, da die Organbildung durch äußere Faktoren beeinträchtigt werden kann. In diesem

Abschnitt ist auch die Empfindlichkeit gegenüber Teratogenen, also für den Fetus potentiell gefährdenden Stoffen, besonders hoch. Daher manifestieren sich durch exogene Noxen bedingte Embryopathien in dieser Zeitspanne. Mögliche gefährdende Einflussfaktoren sind unter Anderem Alkohol, Viren und verschiedene Medikamente, wie Antikonvulsiva oder Kumarinderivate. Auch ein vorbestehender maternaler Diabetes kann in dieser Periode die Organogenese beeinflussen. Ab dem dritten Schwangerschaftsmonat bis zur Geburt spricht man von der Fetalperiode, in der der Fetus und die Organe weiter ausreifen und wachsen. Im dritten bis fünften Monat findet vor allem eine Längenzunahme des Fetus statt, während daraufhin die Gewichtszunahme im Vordergrund steht. Schädigungen in dieser Schwangerschaftsperiode werden als Fetopathien bezeichnet und stellen sich meist als funktionelle Beeinträchtigungen oder Entwicklungsstörungen dar. Auch diese können durch exogene Störfaktoren ausgelöst werden. Eine Intelligenzmin- derung kann z.B. durch Blei, Quecksilber oder auch Alkohol bedingt werden (Schneider 2011).

In dem gesamten Zeitraum finden eine Vielzahl von Entwicklungs- und Anpassungsvorgängen statt. Im Folgenden wird vor allem auf die für diese Arbeit rele- vanten Entwicklungsschritte eingegangen.

2.2.1 Gewichtsentwicklung des Feten

Um das fetale Geburtsgewicht zu untersuchen, gilt es zu verdeutlichen, in wel- chem zeitlichen Rahmen der Schwangerschaft die fetale Gewichtsentwicklung stattfindet und welche Einflussfaktoren auf das Geburtsgewicht bereits beschrie- ben sind. Das Geburtsgewicht ist ein wichtiges anthropometrisches Maß und lässt sich sowohl in den Maßwerten (g/kg) als auch durch Perzentilen einteilen. Die Angabe durch Perzentilen berücksichtigt den Zeitpunkt der Geburt und das dabei vorliegende Gestationsalter. Das ermöglicht einen Vergleich von Feten, die einerseits in der 37., andererseits in der 41. SSW geboren wurden (Hansmann 2004). Eine Einteilung des kindlichen Geburtsgewichtes nach den Perzentilen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Geburtsgewichteinteilung nach Perzentilen nach (Hansmann 2004)

SGA	small for gestational age	hypotroph	< 10. Perzentile
AGA	appropriate for gestational age	eutroph	10. – 90. Perzentile
LGA	large for gestational age	hypertroph	> 90. Perzentile

Zudem werden Kinder mit einem Geburtsgewicht von über 4000 g als makrosom bezeichnet.

Sowohl SGA als auch LGA geborene Kinder zeigen im weiteren Leben deutlich erhöhte Risiken für kardiovaskuläre und endokrinologische Erkrankungen, wie z. B. Diabetes (Belbasis et al. 2016).

Um die neunte SSW nimmt der fetale Kopf etwa die Hälfte der Gesamtlänge des Fetus ein. Ab diesem Zeitpunkt steigt das Längenwachstum des Fetus, gerade zwischen 13. und 16. SSW lässt sich eine beschleunigte Längenzunahme erkennen, die sich erst zwischen 17. und 20. SSW verlangsamt. Ab der 21. SSW beginnt nun auch eine stärkere Gewichtszunahme des Fetus. Vor diesem Zeitpunkt wirken die fetalen Extremitäten zierlich und schlank und die Haut erscheint rötlich aufgrund durchscheinender Blutgefäße und fehlendem Unterhautfettgewebe. Im Rahmen der folgenden Gewichtszunahmen steigt der Anteil des fetalen weißen Fettgewebes. Zwischen der 26. und 29. SSW baut sich langsam das Unterhautfettgewebe auf und die bisher bestehenden fetalen Hautfalten werden unterpolstert und verschwinden letztlich. In den letzten sechs SSW steigt der Anteil des fetalen weißen Fettgewebes von acht Prozent in der 30. bis 34. SSW auf 16 Prozent in den darauffolgenden vier Wochen. In diesen letzten Wochen vor dem Entbindungstermin nimmt der Fetus täglich circa 14 g an Fettmasse zu (Moore et al. 2013).

Das fetale Geburtsgewicht wird durch genetische, hormonelle und ernährungs-technische Faktoren bedingt. Neben physiologischen Einflussfaktoren können auch pathologische Veränderungen eine Rolle spielen.

Die genetische Grundlage für die Entwicklung und Reifung eines Kindes bilden die Eltern. Es ließ sich nachweisen, dass gerade das mütterliche Gewicht einen hohen Zusammenhang zum kindlichen Geburtsgewicht zeigt, während der paternale Einfluss geringer ist (Sacks 2004). Die väterliche Größe nimmt vor allem einen Einfluss auf die neonatale Skelettentwicklung und die Größe des fetalen Oberschenkelknochens. Damit scheint die kindliche Größe genetisch väterlich mitbestimmt zu sein, während das kindliche Geburtsgewicht vor allem mütterlich bedingt ist (Veena et al. 2009).

Als Vorhersagewerte für die Entwicklung eines Feten lässt sich auch das mütterliche Gewicht einteilen. Während bei niedrigem mütterlichem Gewicht vor allem die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft als Prädiktor für das kindliche Gewicht gilt, so ist es bei normalgewichtigen Schwangeren das Gewicht vor der Schwangerschaft. Bei einem hohen maternalen Ausgangsgewicht scheint wiederum die Größe der Mutter eine Rolle beim fetalen Wachstum zu spielen (Winikoff und Debrovner 1981). Diese Parameter haben allerdings nicht nur einen genetischen Einfluss. Auch hormonell und über die aufgenommenen Nährstoffe stehen Mutter und Kind in ständiger Wechselwirkung. So lässt sich ein Einfluss von erhöhten mütterlichen Blutzuckerwerten auf das kindliche Geburtsgewicht zeigen, wobei die Kinder diabetischer Mütter zu Makrosomie neigen. Raucht die Mutter im Schwangerschaftsverlauf, kann dies niedrigere Geburtsgewichte nach sich ziehen (Lowe 1959). Es scheint somit eine stärkere intrauterine Interaktion zwischen Mutter und Kind zu geben, die einen rein genetischen Einfluss auf die fetale Entwicklung übersteigt (Rice und Thapar 2010).

2.2.2 Funktion und Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems

Das ANS, auch vegetatives oder viszerales Nervensystem genannt, steuert Prozesse wie Atmung, Kreislauf, Wasserhaushalt, Stoffwechsel und Verdauung. Es ermöglicht die Homöostase der Körperfunktionen und generiert die Anpassungen an äußere Umwelteinflüsse. Dabei reagieren zwei antagonistisch ausgerichtete Einheiten, Sympathikus und Parasympathikus, auf die jeweiligen Begebenheiten. Während der Sympathikus nach dem vereinfachten „fight and flight“ Prinzip agiert und energiemobilisierend und aktivitätssteigernd wirkt, folgt der Parasympathikus dem „rest and digest“ Muster und dient dem Speichern und Wiederaufbau von Energiereserven. Beispielhaft sei die Wirkung der Systeme am Herzen dargestellt. Der sympathische Anteil erhöht bei Aktivierung die Herzfrequenz und steigert die elektrische Erregungsleitungsgeschwindigkeit sowie die Kontraktionskraft des Herzens. Der Parasympathikus dagegen vermindert die Herzfrequenz und senkt die Leitungsgeschwindigkeit der Erregungsübertragung am Herzen. Als übergeordnete Steuerzentren dienen hier vor allem der Hypothalamus, das limbische System und die Formatio Reticularis. Hirnstamm und Rückenmark wirken mittels Hirnnervenkernen als untergeordnete Steuerzentren. Die parasympathischen Anteile finden sich hier im Hirnstamm und Sakralmark, während die sympathischen Gebiete im Thorakal- und Lumbalmark zu finden sind (Trepel 2017, Huggenberger 2019).

Der Hypothalamus gilt als oberstes Integrationszentrum vegetativer Funktionen. So wird neben der Nahrungsaufnahmeregulation im Nucleus paraventricularis und Nucleus arcuatus auch das ANS gesteuert. Die Regelzentren hierfür liegen vor allem in der lateralen Zone der Hypothalamuskern (Koutcherov et al. 2002). Die Entwicklung des Hypothalamus beginnt dabei in der neunten SSW. Gerade der Übergang vom zweiten zum dritten Trimester spielt eine wichtige Rolle in der individuellen Ausreifung und Entwicklung der hypothalamischen Kerngebiete (Koutcherov et al. 2003).

Die Reifung und Entwicklung von Sympathikus und Parasympathikus sind noch nicht gänzlich erklärt. Es wird eine zeitlich zweigeteilte Entwicklung des vagalen Strangs vermutet (Porges 2003, Porges 2007, Porges und Furman 2011).

Vor der 20. SSW wird eine erste vagale Entwicklungsphase beschrieben. Die Ausreifung des sympathischen Anteils des ANS beginnt ab der 20. SSW und zeigt vor allem zwischen 26. und 30. SSW eine hohe Differenzierungsgeschwindigkeit. Diese verlangsamt sich ab der 32. SSW und zeigt dann einen zunehmend ausbalancierten Einfluss auf das fetale Herz (Ohta et al. 1999). Allerdings wird auch ein zweiter vagaler Reifungshöhepunkt zwischen 25. und 30. SSW beschrieben (Wakai 2004). Die vagalen Hirnnervenkerne, wie der Nucleus dorsalis vagus und der Nucleus ambiguus, reifen bereits ab der neunten SSW über das gesamte zweite Trimester bis zum Übergang in das letzte Schwangerschaftsdrittel aus (Cheng et al. 2004).

Um auf äußere Reize entsprechend reagieren zu können, müssen die Informationen weitergeleitet werden, was über Nervenfasern erfolgt. Das Wachstum dieser Nervenfasern ist über die gesamte Schwangerschaft beschrieben. Die Myelinschicht der Nervenfasern ermöglicht die schnelle Fortleitung von Reizen. Die Myelinisierung der Nervenfasern beginnt allgemein um die 20. SSW und dauert bis weit postpartal an (Dubois et al. 2014).

Die Vollendung der 32. SSW wird in der klinischen Geburtshilfe als Meilenstein betrachtet. Frühgeborene, die nach der 32. SSW geboren wurden, haben ein geringeres Mortalitätsrisiko, als die vor der 32. SSW geborenen (Schneider et al. 2009). Dies ist auch auf die Reifung des ANS zurückzuführen. Ab der 32. SSW lassen sich fetale Verhaltenszustände genauer einteilen, da ein synchronisiertes Verhalten von fetaler Herzaktion, Körper- und Augenbewegungen darstellbar ist. Die Integration dieser drei Steuerungsprozesse spricht für die kognitive Weiterentwicklung und Vernetzung des fetalen Nervensystems (DiPietro et al. 2002). Weiterhin erlebt auch die Ausreifung der Nervenzellen einen drastischen Entwicklungssprung. Während vor der 29. SSW nur wenig Verzweigungen der Nervenzellen und ihrer Dendriten dargestellt werden können, ist bei Untersuchungen nach der 32. SSW eine deutliche Zunahme dieser Verästelungen nachweisbar (Linderkamp et al. 2009). Die starken neuronalen Interaktionswege, die sich vor allem zwischen 23. und 30. SSW am stärksten ausbilden, scheinen nach der 32. SSW weitgehend stabil ausgereift (Jakab et al. 2014). Bei Untersuchungen

von Frühgeborenen weisen vor der 32. SSW geborene Kinder deutlich geringere Aktivitäten des ANS auf, als nach der 32. SSW entbundene Kinder. Dies zeigt sich vor allem in einer Verminderung parasymphatischer Aktivitäten und daraus resultierender Prädominanz des sympathischen Systems und einer gestörten sympathovagalen Balance (Fyfe et al. 2014, Fyfe et al. 2015, Longin et al. 2006).

2.2.3 Perinatale Programmierung

Lebensverkürzende Krankheiten, wie Kohlenhydrat- oder Fettstoffwechselstörungen werden mit bestimmten Ernährungs- und Lebensstilen verknüpft. Sie zeigen aber auch genetische Einflüsse. Als weiterer Einflussfaktor auf die Entwicklung solcher Krankheiten lässt sich auch das intrauterine Milieu beschreiben, in dem der Mensch heranreift. Hier wirken Hormone und Nährstoffe als dosisabhängige Mediatoren auf einen sich entwickelnden Organismus ein (Plagemann 2011). Gerade in kritischen Perioden der Reifung des fetalen Nervensystems können pathologische Konzentrationsschwankungen in diesem Bereich zu lebenslangen Veränderungen in den fetalen Regelzentren führen. Dieser Pathomechanismus der perinatalen Programmierung oder der funktionalen Teratogenität bildet die Grundlage für später auftretende Krankheitszustände. Es zeigt sich, dass die Ernährungsgewohnheiten der werdenden Mutter nicht nur kurzfristige Effekte auf den Fetus haben, sondern je nach Stoffwechsellage ein sensitivierender, prägender Einfluss für metabolischen Erkrankungen deutlich wird. Weiterhin scheinen Ausprägung und Beginn späterer metabolischer Erkrankungen auch von Dauer, Zeitpunkt und Intensität der einwirkenden Veränderung abhängig zu sein (Vieau 2011).

Das fetale Geburtsgewicht spiegelt die intrauterine Nährstoff- und Hormonsituation wider und scheint nur sekundär genetisch bedingt zu sein (Gluckman und Hanson 2004). Die Barker – Hypothese besagt, dass fetale Unterernährung durch maternale Hungerzustände zu veränderten Ausreifungsprozessen in den Steuerachsen der Hormone führt. Durch die veränderten äußeren Umstände kommt es zu Anpassungsreaktionen. So zeigten Feten, deren Geburtsgewicht

als SGA kategorisiert war und deren Mütter in der Schwangerschaft unter Mangelernährung litten, ein deutlich höheres Risiko an Übergewicht, Diabetes sowie kardiovaskuläre und endokrine Erkrankungen zu leiden als normalgewichtige Gleichaltrige (Barker 2001, Simmons 2005). Aber auch ein hohes Geburtsgewicht, wie es bei einem mütterlichen Diabetes vorliegen kann, ist mit ähnlichen Krankheitsbildern assoziiert. Als Ursache für bereits kindlich ausgeprägte Adipositas zeigt sich tierexperimentell der Einfluss von Hyperinsulinämien, wie sie pathophysiologisch bei Kindern diabetischer Mütter intrauterin vorliegen können. Das Hormon führt so zu Veränderungen im ventromedialen Kern des Hypothalamus. Diese sind durch eine Dysplasie und neuronale Hypotrophie gekennzeichnet. Daraus folgend zeigten sich die Tiere resistenter gegenüber peripheren Sättigungssignalen, wie Insulin und Leptin, während gleichzeitig eine erhöhte Aktivität der Zellen vorlag, die die Appetit – steigernden Hormone Galanin und Neuropeptid Y sezernieren (Plagemann et al. 1992, Plagemann et al. 1999). Dadurch scheint das Risiko für ein frühes Auftreten von Übergewicht und damit einhergehenden Stoffwechselerkrankungen deutlich erhöht.

2.3 Gestationsdiabetes Mellitus

Als GDM wird jede Glukosetoleranzstörung bezeichnet, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Als manifester oder präkonzeptioneller Diabetes wird die Glukosetoleranzstörung bezeichnet, die bereits vor Schwangerschaftsbeginn bestand.

GDM ist eine in den letzten Jahren zunehmend häufiger werdende Erkrankung. Die Prävalenzen variieren weltweit zwischen 1,9 Prozent und 25 Prozent betroffener Schwangerer. In Deutschland stiegen die Werte von 1,47 Prozent (2002) auf 5,38 Prozent (2016) bei gleichbleibenden Raten an präkonzeptionellem Diabetes. Einerseits lässt sich dieser Anstieg auf veränderte Screeningverfahren und die Einführung neuer diagnostischer Grenzwerte zurückführen, andererseits zeigt sich auch eine Zunahme von Risikofaktoren, wie höheres mütterliches Alter bei Konzeption oder mütterliches Übergewicht (DGG 2018).

Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM gelten familiäre Diabeteserkrankungen, Ethnie, präkonzeptionell erhöhter maternaler Body Mass Index (BMI) und ein niedriger mütterlicher Bildungsgrad. Weiterhin gelten auch frühere durch Diabetes komplizierte Schwangerschaften als Risikofaktoren.

Als Folge dieser steigenden Zahlen an Müttern mit GDM, steigt auch die Rate der Kinder, die unter erhöhten intrauterinen Glukose- und Insulinspiegeln leiden.

2.3.1 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes

Eine Schwangerschaft gilt per se als eine diabetogene Stoffwechselsituation. Während im ersten Trimenon die insulinanaloge Wirkung des β -HCG überwiegt und die Insulinsensitivität steigt, werden mit zunehmendem Schwangerschaftsverlauf verschiedene Hormone produziert, die erhöhte Blutzuckersituationen unterstützen (Schneider 2011). Diese plazentaren Hormone, wie Progesteron, humanes plazentares Laktogen, Prolaktin, plazentares Wachstumshormon oder Cortison, hemmen durch antiinsulinäre Wirkungen den Abbau und die Aufnahme von Glukose in die verbrauchenden Organe (Ryan 2003). So kann es bei Schwangeren, die eine Neigung, Risiko- oder prädisponierende Faktoren für eine Diabeteserkrankung zeigen, leichter zu hyperglykämischen Stoffwechselsituationen und zur Ausbildung eines GDM kommen. Diese erhöhten Blutzuckerwerte im maternalen Stoffwechsel werden über die Plazenta auf den Fetus übertragen und führen hier ebenfalls zu hyperglykämischen Situationen. Erhöhte Zuckerwerte stimulieren einerseits das fetale Pankreas zur vermehrten Insulinproduktion und andererseits die Leber zur erhöhten Synthese von Insulin-Like-Growth-Factors (IGF). Dadurch kommt es zur Hypertrophie des fetalen Pankreas. Eine gesteigerte Lipogenese und Proteinsynthese sowie eine reduzierte Lipolyse sind die Folge (Eppinger 2013). Erhöhtes fetales Insulin wirkt im fetalen Stoffwechsel als starker Wachstumsreiz. Gerade Fettgewebe wird durch hyperinsulinäre Situationen verstärkt gebildet, so dass ein makrosomes Geburtsgewicht daraus resultieren kann (Simmons 2005). Weitere insulinsensitive Gewebe sind Skelett- und Herzmuskelzellen. Hier wird vermehrt Glykogen gespeichert und eingelagert, was zur

funktionslosen Vergrößerung dieses Gewebes im Rahmen der diabetischen Fetopathie führen kann. In Abbildung 1 ist die Pathophysiologie des GDM und dessen Auswirkungen auf den fetalen Organismus vereinfacht dargestellt.

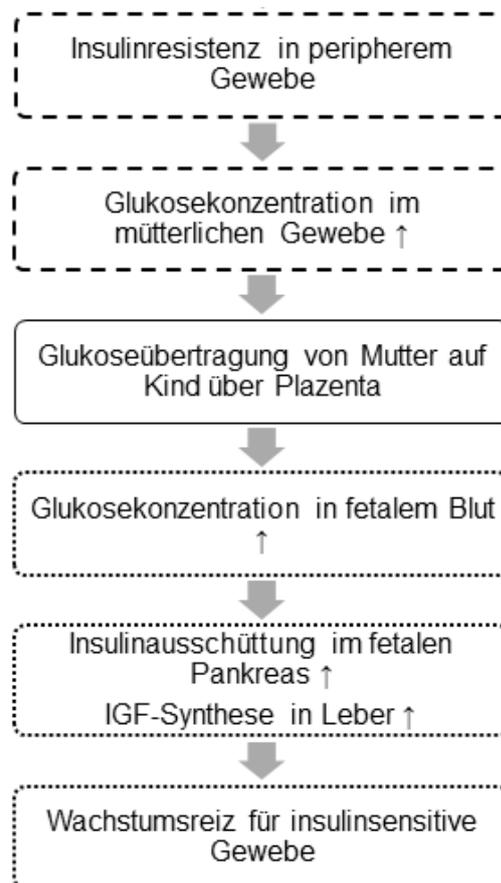


Abb. 1: Pathophysiologie des Gestationsdiabetes, eigene Darstellung nach (DGG 2018, Eppinger 2013). Die gestrichelten Kästchen entsprechen den Veränderungen im mütterlichen Kreislauf, die gepunktet umrandeten Kästchen denen im kindlichen Kreislauf. Schnittpunkt beider Kreisläufe über die Plazenta ist mit einer durchgängigen Linie umrandet.

In einer Geschwisterstudie konnte außerdem gezeigt werden, dass die Manifestation von kindlichem Übergewicht und Diabetes nicht nur auf genetische Grundlagen zurückgeführt werden kann. Hierbei wurde festgestellt, dass Kinder von Müttern, die zur entsprechenden Schwangerschaft unter Diabetes litten, deutlich stärker zu Übergewicht und Diabetes neigten, als die älteren Geschwister, bei deren Schwangerschaft noch kein Diabetes vorlag. Diese Ergebnisse stützen den pathophysiologischen Mechanismus der perinatalen Programmierung (Lawlor et al. 2011).

Da postpartal keine weiteren antiinsulinären plazentaren Hormone mehr wirken, endet die diabetogene Stoffwechselsituation der Mutter mit der Geburt des Kindes (Kc et al. 2015).

2.3.2 Folgen des Gestationsdiabetes

Die Auswirkungen des GDM sind vielfältig und variieren bei Mutter und Kind je nach Stoffwechseleinstellung und der Wirkung therapeutischer Interventionen. Aus den veränderten Stoffwechselzuständen ergeben sich sowohl bei der Mutter, als auch beim ungeborenen Kind kurz- und langfristige Effekte, die im Folgenden näher betrachtet werden sollen.

Entsprechend der maternofetalen Kopplung über die Plazenta beeinflussen hohe mütterliche Glukosewerte auch das Ungeborene. Glukose wird mittels erleichterter Diffusion diaplazentar auf den Fetus übertragen und vermittelt so hohe maternale Blutzuckerwerte direkt auf das Kind (Weyerstahl 2013).

2.3.2.1 Folgen des Gestationsdiabetes für das Kind

Entsprechend der Pedersen – Hypothese hat die fetale Hyperglykämie mit daraus resultierender fetaler Hyperinsulinämie einen großen Einfluss auf das Wachstum und die Reifung des Feten. Intrauterin bedeutet dies für das Kind auch eine erhöhte insulinvermittelte Aufnahme von Glukose in die Zielorgane (Catalano und Hauguel-De Mouzon 2011).

Des Weiteren ist vor allem ein vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes mit einer erhöhten Rate kongenitaler Fehlbildungen des Kindes assoziiert. Auch bei reinem GDM lässt sich gegenüber dem Normalkollektiv eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate feststellen, die jedoch deutlich geringer ist, als bei vorbestehendem Diabetes. Dabei wird einheitlich davon ausgegangen, dass ein GDM per se keine erhöhten Fehlbildungsraten erklärt, sondern wahrscheinlich bei den

entsprechenden Fällen bereits vor der Schwangerschaft eine unentdeckte Glukosetoleranzstörung vorlag. Der reine Schwangerschaftsdiabetes zeigt sich typischerweise am Ende des zweiten, bzw. zu Beginn des dritten Trimesters. Liegen bereits in den kritischen Entwicklungsphasen der Organogenese Stoffwechselveränderungen vor, kann dies zu den entsprechenden Fehlbildungen führen.

Pulsatil erhöhte maternale Glukosekonzentrationen, wie sie nach Mahlzeiten auftreten, sorgen beim Feten für stark erhöhte Insulinausschüttungen. Es konnte gezeigt werden, dass gerade das häufige Auftreten dieser Insulinspitzen besonders stark mit einer makrosomen Gewichtsentwicklung assoziiert werden kann (Clausen et al. 2008). Diese Makrosomie stellt den Grund für häufiger auftretende Geburtskomplikationen bei GDM – Patientinnen dar. Beschrieben werden hier ein erhöhtes Risiko für Asphyxie des Neugeborenen, Knochenfrakturen und Erb'schen Armplexuslähmungen nach Schulterdystokie (Fadl et al. 2010).

Auch nach der Geburt leiden Kinder diabetischer Mütter verstärkt unter postpartalen Anpassungsstörungen. Die diabetische Fetopathie umfasst dabei Symptome wie Atemstörung, Hypoglykämie, Elektrolytstörungen, Polyglobulie und Hyperbilirubinämie und korreliert mit der maternalen Stoffwechsellage (Hay 2012, GNPI 2017). Die fetale Leber kann aufgrund von Glykogeneinlagerungen vergrößert sein. Weiterhin ist die Surfactant – Synthese gestört, was ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Atemnotsyndroms bedingt. Bei der Versorgung von Neugeborenen diabetischer Mütter ist es daher besonders wichtig neben den kindlichen Glukosewerten auch die Atmung zu überwachen.

Während der Schwangerschaft passt sich das fetale Pankreas den erhöhten Blutzuckerwerten an und produziert entsprechend mehr Insulin. Dies kann auch postpartal anhalten und so zu Hypoglykämien beim Neugeborenen führen. Sollte es zu ausgeprägten symptomatischen Hypoglykämien kommen, können Hirnschädigungen mit anhaltenden kindlichen Beeinträchtigungen die Folge sein (Burns et al. 2008). Neugeborene von Müttern mit einem insulinpflichtigen GDM zeigen dabei deutlich höhere Raten an Hypoglykämien als die Kinder diätetisch eingestellter Mütter (Maayan-Metzger et al. 2009). Um solchen Komplikationen vorzubeugen ist ein sofortiges Stillen empfohlen. Eine Blutzuckermessung erfolgt zwei

bis drei Stunden nach der Geburt, unmittelbar vor einer erneuten Nahrungsaufnahme und so auch im weiteren Verlauf vor jedem Füttern. Bei Symptomen einer Hypoglykämie, sollte je nach Blutzuckerwert oral Glukose zugeführt oder intravenös infundiert werden (GNPI 2017).

Gerade die langfristig intrauterin geprägten Veränderungen beeinflussen das Kind dauerhaft. So zeigt sich der hyperglykämie intrauterine Einfluss in einer verstärkten BMI – Wachstumsgeschwindigkeit in der späten Kindheit. Während sich bei den Nachkommen diabetischer Mütter im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kollektiv in den ersten 30 Lebensmonaten kein Unterschied in Wachstum und Entwicklung zeigten, ließen sich im weiteren Wachstumsverlauf Unterschiede darstellen. Gerade ab dem neunten bis zehnten Lebensjahr weichen die Wachstumskurven der Kohorten auseinander, wobei Kinder diabetischer Mütter hier höhere BMI-Werte aufweisen (Crume et al. 2011).

Weiterhin zeigt sich in den letzten Jahren ein vermehrtes Auftreten von Typ – 2 Diabetes Mellitus (T2DM) bei Jugendlichen. Begünstigende Faktoren für diesen Krankheitsentwicklung sind neben kindlichem Übergewicht, niedrigem Sozialstatus und ethnischer Herkunft auch mütterliche Adipositas vor und während der Schwangerschaft, sowie ein GDM (Dabelea et al. 2008). Ein metabolisches Syndrom ist charakterisiert durch Übergewicht, Bluthochdruck, Dyslipidämien und Glukosetoleranzstörungen. Entsprechende Stoffwechselstörungen können Ursache für die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen sein. Kinder diabetischer Mütter neigen gehäuft zu Übergewicht und Glukosetoleranzstörungen. Boney et al. untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten eines metabolischen Syndroms in der frühen Jugend. Dabei zeigte sich, dass vor allem die Kombination von mütterlichem Diabetes und einem makrosomen Geburtsgewicht ein deutliches Risiko für die Ausbildung einer solchen metabolischen Störung darstellt. Das reine LGA – Gewicht oder das alleinige Vorliegen eines GDM bei normalen Geburtsgewicht erwiesen sich nicht als Risikofaktoren (Boney et al. 2005).

2.3.2.2 Folgen des Gestationsdiabetes für die Mutter

Eine vorübergehend gestörte Glukosetoleranz in der Schwangerschaft ist meist ein Zeichen für eine verminderte Anpassungsmöglichkeit des Körpers an die Ausnahmesituation Schwangerschaft. Risikofaktoren für die Entwicklung eines GDM und eines T2DM sind ähnlich und überschneiden sich in Punkten wie hohem mütterlichem Gewicht und positiver Familienanamnese hinsichtlich Diabetes und Ernährungsgewohnheiten.

Entsprechend der Auswirkungen, die die erhöhten Glukose- und Insulinkonzentrationen auf das Ungeborene haben, lassen sich kurzfristige Auswirkungen des GDM auf die Mutter ableiten. Mit steigendem Geburtsgewicht, steigt auch die Komplikationsrate unter der Geburt. Bei Patientinnen mit GDM zeigen sich häufiger Geburtsverletzungen, wie Dammrisse oder Geburtsverzögerungen durch z. B. Schulterdystokien. Auch die Kaiserschnittquote ist im Vergleich zur Referenzgruppe erhöht (Fadl et al. 2010).

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Gestationsdiabetikerinnen häufiger unter Präeklampsie leiden und auch die Frühgeburtsrate gegenüber dem Normalkollektiv erhöht ist.

Neben all diesen die Schwangerschaft und Geburt betreffenden kurzfristigen Folgen, hat die veränderte Stoffwechselsituation auch langfristig Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit.

Vorangegangene Schwangerschaften, die durch einen GDM kompliziert wurden, gelten als wichtiger Risikofaktor für die erneute Ausbildung von hyperglykämischen Stoffwechselsituationen in einer Folgeschwangerschaft. Dementsprechend ist es auch als Auswirkung eines erstmaligen GDM zu betrachten, dass ungefähr ein Drittel der Patientinnen in späteren Schwangerschaften erneut unter diabetogenen Stoffwechselsituationen leiden. Als Risikofaktoren für die wiederholte Ausbildung eines GDM werden vor allem mütterliches Übergewicht, makrosomes Geburtsgewicht der Kinder, Insulinpflichtigkeit bei vorherigem GDM und hohes ma-

ternales Alter beschrieben. Weiterhin wird auch ein starker Gewichtsanstieg zwischen den betroffenen Schwangerschaften als negativer Einflussfaktor bezeichnet (MacNeill et al. 2001).

Gerade die Kombination aus mütterlichem Übergewicht und GDM birgt ein hohes Risiko für darauffolgende metabolische Erkrankungen bei Mutter und Kind (Pirkola et al. 2010). Liegen beide Faktoren zusammen vor, zeigen sich erhöhte Raten an T2DM und metabolischem Syndrom. Weiterhin wird ein anamnestisch erhobener GDM zu den Risikofaktoren für das frühe Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gerechnet (Carr et al. 2006). Neben veränderten Glukosekonzentrationen finden sich häufig auch höhere Cholesterin- und Triglyceridwerte, die die Ausbildung eines metabolischen Syndroms weiterhin fördern (Akinci et al. 2010).

Neben den endokrinologischen und metabolischen Veränderungen zeigt sich bei Patientinnen mit GDM eine höhere Rate an Depressionen, die vor allem bei sehr jungen und älteren Schwangeren vermehrt ausgeprägt ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass ein Kaiserschnitt als Geburtsmodus und die verstärkte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft die Depressionsentwicklung negativ beeinflusst (Natasha et al. 2015, Nicklas et al. 2013).

2.3.3 Diagnostik, Therapie und Prävention des Gestationsdiabetes

Zwischen 25. und 28. SSW empfehlen die Mutterschaftsrichtlinien für alle Frauen einen Screeningtest auf GDM mittels 50 g Glukosetoleranztest, für den die Patientinnen nicht nüchtern sein müssen. Nach Ingestion dieser 50 g Glukose wird der Blutzuckerwert nach einer Stunde bestimmt. Liegen die Werte unter 7,5 mmol/l kann ein GDM ausgeschlossen werden. Bei Werten zwischen 7,5 und 11,1 mmol/l muss ein 75 g – oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden, der eine nüchterne Schwangere voraussetzt. Bei Zuckerwerten > 11,1 mmol/l kann die Diagnose GDM ohne weitere Tests gestellt werden. Weiterhin empfehlen die Fachgesellschaften bei einem negativen Screeningtest die

zusätzliche Bestimmung der Nüchtern glukose, um Patientinnen zu erkennen, die unter Nüchternbedingungen erhöhte Zuckerwerte zeigen. Treten bei einer Schwangeren diabetesspezifische Risikofaktoren auf, wie hohes maternales Gewicht, GDM in früherer Schwangerschaft, frühere Kinder mit einem Geburtsgewicht > 4500 g oder auch die Einnahme von Glukokortikoiden, wird ein früheres Screening auf GDM empfohlen. Gleiches gilt für das Auftreten von diabetesspezifischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und Glukosurie und auch sonographische Veränderungen, wie ein Polyhydramnion und erhöhte Werte beim fetalen Abdomenumfang.

Nach der Diagnosestellung GDM bedarf es einer Therapie, um die Auswirkungen auf Mutter und Kind zu mindern. Dabei soll in erster Linie die Ernährung der Patientin angepasst und zu mehr körperlicher Aktivität geraten werden. Eine der Schwangerschaft angepasste körperliche Aktivität senkt einerseits die Insulinresistenz und vermindert andererseits zusätzlich das Risiko, nach der Schwangerschaft an einem T2DM zu erkranken. Weiterhin soll auch die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft an den präkonzeptionellen BMI angepasst werden. Ernährungstechnisch wird empfohlen, dass die Patientinnen neben drei kleineren Hauptmahlzeiten, zwei bis drei weitere Nebenmahlzeiten einnehmen. Dies soll hohe Blutzuckerspitzen vermeiden, da gerade diese das Makrosomierisiko des Fetus erhöhen. Weiterhin zeigen Ernährungsumstellungen in der Schwangerschaft neben dem verringerten Risiko für eine fetale LGA – Gewichtsentwicklung, ein vermindertes Risiko postpartal an Depressionen zu leiden. Um den so diätetisch erreichten Therapieerfolg zu kontrollieren, werden die Patientinnen angeleitet, die eigenen Blutzuckerwerte zu messen und zu dokumentieren. Dabei sollen Nüchtern- und Postprandialwerte bestimmt werden. Liegen die Nüchternwerte bei Diagnosestellung oder auch im weiteren Krankheitsverlauf über 6,1 mmol/l, kann dies kaum noch diätetisch beeinflusst werden und stellt damit eine Indikation für die Insulintherapie dar. Weiterhin kann diese auch begonnen werden, wenn 50 Prozent der Zuckerwerte innerhalb einer Woche die festgelegten Normwerte überschreiten oder das fetale Wachstum stark beschleunigt wirkt. Neben Insulin haben keine weiteren antidiabetischen Medikamente die Zulassung, in der Schwangerschaft eingesetzt zu werden.

Auch unter der Geburt sollten Schwangere mit GDM entsprechend betreut werden. Aufgrund der möglichen fetalen Komplikationen wie Hypoglykämien oder der Entwicklung eines Atemnotsyndroms, wird den Patientinnen empfohlen in einer Klinik mit Perinatallevel I oder II zu entbinden. Ein GDM allein stellt keine Kontraindikation für eine normale, spontane Geburt dar. Ab einem geschätzten Geburtsgewicht von 4500 g muss jedoch ggf. ein Kaiserschnitt diskutiert werden. Da das Risiko für die Entwicklung eines T2DM bei der Mutter besteht, wird den Frauen angeraten sich postpartal entsprechend untersuchen zu lassen. Auch in folgenden Schwangerschaften empfiehlt sich ein früheres Screening auf GDM.

Um der Entwicklung eines weiteren GDM vorzubeugen, sollen die Patientinnen ihre Lebensstilmodifikation beibehalten und ein etwaiges Übergewicht reduzieren (DGG 2018).

2.4 Fetale Magnetkardiographie

Die fMKG ist ein elektrophysiologisches Verfahren zur zeitlich hochauflösenden Aufzeichnung der fetalen Herzschläge. Das fMKG gilt als non-invasive Methode, um gleichzeitig fetale und maternale magnetkardiographische Signale zu erheben. Als Standardinstrumente zur klinischen Aufzeichnung der fetalen Herzaktionen gelten die fetale Kardiotokographie (CTG) und die fetale Elektrokardiographie (EKG) (Kiefer-Schmidt et al. 2012). Das CTG, welches routinemäßig in Vorsorgeuntersuchungen und unter der Geburt eingesetzt wird, ermöglicht die Beurteilung des fetalen Herzfrequenzverlaufes und der mütterlichen Wehentätigkeit. Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass ein Herzfrequenzverlauf nur musterhaft analysiert werden kann und Betrachtungen von Herzschlag zu Herzschlag nicht möglich sind, da die zeitliche Auflösung zu gering ist. Diese Möglichkeit bietet das fetale EKG, welches durch die mütterliche Bauchdecke abgeleitet werden kann. Allerdings sind zwischen 24. und 32. SSW keine EKG – Aufzeichnungen möglich, da der Fetus in diesem Zeitabschnitt von der Vernix caseosa umgeben ist. Diese sogenannte Käseschmiere wirkt isolierend und lässt eine Abbildung der elektrokardiographischen Signale nicht zu (Peters et al. 2001).

Das fMKG kann dagegen ab der 20. SSW bis zum Ende der Schwangerschaft verlässlich eingesetzt werden und ermöglicht die durchgängige Betrachtung der fetalen Herzschläge. Die elektrische Aktivität des kindlichen Herzens erzeugt Veränderungen in dem Magnetfeld, die durch die Sensoren des fMKG aufgezeichnet werden können. Diese Sensoren werden als SQUIDS (superconducting quantum unit interference devices) bezeichnet und ermöglichen neben der hohen zeitlichen Auflösung von weniger als 1 ms auch eine hohe räumliche Auflösung. Durch die Ermittlung der einzelnen Herzschlagdauern ist es auch möglich, die Schlag – zu – Schlag – Variabilitäten und so die Herzfrequenzvariabilitätsparameter zu berechnen. Weiterhin ermöglicht das fMKG die genaue Diagnostik fetaler Tachyarrhythmien und kann auch zur Therapieüberwachung eingesetzt werden (Grimm et al. 2003, Schiermeier et al. 2007, Sturm et al. 2004).

Da das Magnetfeld, welches das kindliche Herz umgibt, nur sehr geringe Schwankungen aufweist, müssen die magnetkardiographischen Untersuchungen in einem magnetisch abgeschirmten Raum stattfinden. Um optimale Signale zu erhalten, wird unmittelbar vor der Messung mittels Ultraschall die Position des kindlichen Herzens ermittelt und der Kryostat darauf ausgerichtet.

2.4.1 Fetale Verhaltenszustände

1982 untersuchten Nijhuis et al. die fetalen Verhaltensmuster mittels Ultraschall- und CTG – Aufzeichnungen. Dabei wurden vier voneinander abzugrenzende fetale States beschrieben, die mittels Herzfrequenz- und Bewegungsmustern unterschieden werden können (Nijhuis et al. 1982). Die Zustände werden beschrieben als 1F (ruhiger Schlaf), 2F (aktiver Schlaf), 3F (ruhiges Wachsein) und 4F (aktives Wachsein). Dabei treten neben verschiedenen Bewegungsraten auch Unterschiede im Herzfrequenzverlauf auf. Jedem Zustand ist ein fetales Herzfrequenzmuster (fHRP, engl. fetal heart rate pattern) zuzuordnen. Die Einteilung eines Musters in einen fetalen Verhaltenszustand ist ab einer Auftretensdauer von mindestens drei Minuten gerechtfertigt. Diese States lassen sich vor allem ab der

32. SSW voneinander unterscheiden. Bei Untersuchungen vor der 32. SSW können lediglich fetale inaktive von aktiven Phasen getrennt werden. Das Auftreten der fetalen Verhaltensmuster ähnelt dem der analogen Verhaltensmuster bei Neugeborenen (Pillai und James 1990). Das fetale Magnetkardiogramm bietet nun eine CTG – ähnliche Darstellung der Zeitreihe der Herzschlagintervalle und ermöglicht so die Klassifizierung der Verhaltensmuster (Schneider et al. 2008, Schneider et al. 2009). Während vor der 32. SSW nur zwei Zustände (1F und 2F) unterschieden werden können, lassen sich nach der 32. SSW vier fetale States anhand der fMKG-Auswertung beschreiben (Vgl. Tabelle 2).

Tab. 2: Kriterien zur Klassifikation fetaler Aktivitätszustände nach (Schneider et al. 2008, Nijhuis et al. 1982)

Zustand	1F	2F	3F	4F
<i>fHRP</i>	A	B	C	D
<i>Basalfrequenz [bpm]</i>	115 - 150	115 - 153	k. A.	155 - 172
<i>Oszillationsband- breite</i>	schmal < ± 5 bpm	normal > ± 5 bpm	normal	k. A.
<i>Akzelerationen</i>	vereinzelt	gehäuft, periodisch	keine	kontinuierlich
<i>Körperbewegungen</i>	vereinzelt	regelmäßig	keine	kontinuierlich
<i>Häufigkeit</i>	25 – 30%	60 – 70 %	k. A.	ca. 10 %

Der fetale Zustand 3F ist in den unterschiedlichen Arbeiten nur in weniger als ein Prozent der Untersuchungszeit nachweisbar und wird somit vernachlässigt.

Verschiedene Studien konnten Unterschiede der HRV – Parameter zwischen den einzelnen fetalen States beschreiben (Schneider et al. 2009, Lange et al. 2009,

Brandle et al. 2015). Daher erfolgt auch die weitere Analyse in Abhängigkeit vom fetalen Zustand.

2.4.2 Analyse und Quantifizierung fetaler Bewegungen mittels Magnetkardiographie

Der Goldstandard zur Darstellung und Quantifizierung fetaler Bewegungen ist der transabdominale Ultraschall. Fetale Aktivität kann so direkt dargestellt werden. Der Fetus kann seinen Kreislauf vor allem über die Anpassung der Herzfrequenz modulieren. Dadurch kommt es bei Bewegungen häufig zu Herzfrequenzakzelerationen. Diese Bewegungs – Akzelerationskopplung nimmt im Schwangerschaftsverlauf und mit Bewegungsdauer zu. So treten massive fetale Bewegungen, die länger als drei Sekunden dauern, zu über 90 Prozent mit Akzelerationen von mindestens 10 Schlägen/Minute (bpm) über der Basalfrequenz gekoppelt auf (Timor-Tritsch et al. 1978).

Um fetale Bewegungen aus den Herzfrequenzmustern des fMKG zu quantifizieren lassen sich zwei Herangehensweisen darstellen. Bewegungen können, analog zu Zisser et al., anhand der Herzfrequenzanstiege interpretiert und quantifiziert werden (Zisser et al. 2006). Diese indirekte Methode umfasst jedoch nur Bewegungen, die auch tatsächlich zu Akzelerationen führen. Allerdings ist die Kopplung von Bewegung und Herzfrequenzanstiegen erst nach der 30. SSW stark nachweisbar. Fetale Bewegungen führen jedoch auch zu Lageveränderungen des kindlichen Herzens. Durch die hohe räumliche Auflösung, die das fMKG bietet, lassen sich diese Lageänderungen ebenso darstellen. Die magnetkardiographischen Sensoren sind fest auf das kindliche Herz gerichtet. Verändert sich nun die Ausrichtung des Magnetfeldes des fetalen Herzens, so ändert sich auch das Signal, welches die entsprechenden Kanäle empfangen.

Erhöht sich der Abstand zwischen fetalem Herz und dem Sensor, sinkt die aufgezeichnete Amplitudenhöhe des Signals für diesen Kanal. Bei lateralen Bewe-

gungen kann sich auch die Morphologie des magnetkardiographischen Äquivalents des elektrokardiographischen QRS – Komplexes verändern. Aus diesen, direkt aus dem Signal extrahierbaren Informationen, lassen sich fetale Bewegungen unabhängig von den Akzelerationen darstellen. Damit lassen sich auch in früheren SSW Aussagen über die Bewegungsaktivität der Kinder darstellen (Schmidt et al. 2019).

Kindliche Bewegungen können also auch durch direkt aus dem magnetkardiographischen Signal extrahierbaren Informationen quantifiziert werden. Um diese Punkte in einen Bewegungsindex umzuwandeln, wurden vier Graphen entwickelt, die durch unterschiedliche Berechnungen fetale Bewegungen graphisch darstellen. Aus diesen Werten lässt sich dann der Bewegungsindex als Prozentsatz der bewegten Zeitabschnitte von der Gesamtzeit der Messung berechnen (Schmidt et al. 2014).

Abbildung 2 zeigt die Darstellung der normal beat – to – normal beat (NN) Intervallfolge aus der 36. SSW im oberen Graphen und den Bewegungsgraphen MMA, RSS, SSA und MCC über eine 30-minütige Messung. Die starke Kopplung von Bewegungen und Herzfrequenzakzelerationen in diesem Gestationsalter ist deutlich. Die mittels Algorithmus detektierte Bewegung ist über die roten Kästchen gekennzeichnet. Die Detektion beruht dabei auf den Veränderungen, die sich in den vier unteren Graphen abbilden lassen. Diese Graphen sind im Folgenden genauer beschrieben:

MMA. Die MMA (Minimum – Maximum – Amplitude) quantifiziert sowohl Minimum, als auch Maximum der Amplituden über alle Kanäle. Damit werden vor allem Bewegungen, die zu einer Distanzänderung des fetalen Herzens zum Magnetkardiographen führen aufgezeichnet.

RSS. Die RSS beschreibt die L2 – Norm der Herzvektoren und reagiert dabei auch vorrangig auf Amplitudenveränderungen und damit analog zur MMA auf Distanzänderungen.

SSA. Die SSA (engl. signal space angle) lässt sich nur bei Vorliegen von zwei verschiedenen fetalen Signalkomponenten berechnen. Dieser Graph reagiert vor allem auf laterale Bewegungen, die Veränderung der QRS – Morphologie hervorrufen. Rotierende oder in die Tiefe reichende Bewegungen lassen sich durch die SSA jedoch nur bedingt abbilden.

MCC. Der Graph MCC (engl. moving correlation coefficient) basiert auf den Korrelationsberechnungen der einzelnen Herzschlagpositionen. Damit lassen sich vor allem signaltopographische Änderungen darstellen, die QRS – Morphologieänderungen zur Folge haben.

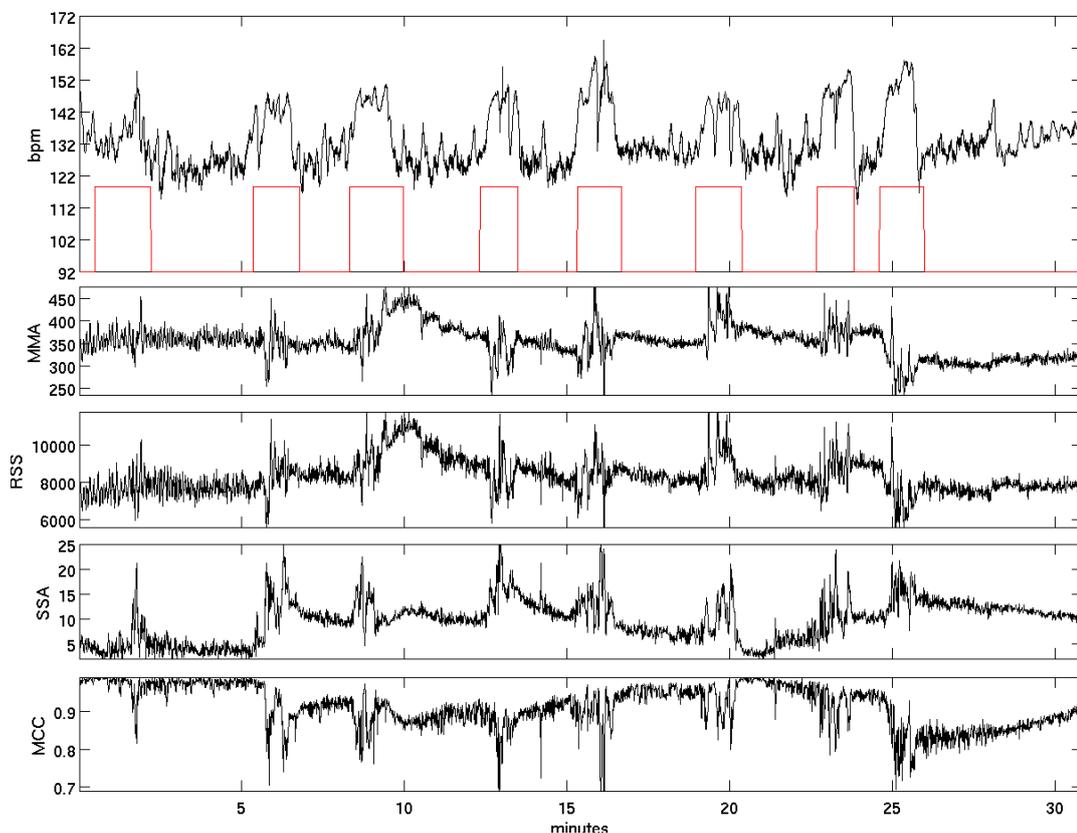


Abb. 2: Darstellung der NN – Intervallfolge und der Bewegungsgraphen. Die roten Kästchen zeigen die detektierten Bewegungen, die entsprechend aus den Bewegungsgraphen erfasst wurden.

2.4.3 Bedeutung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Die Entwicklung und Reifung des fetalen ANS ist bis heute nicht endgültig beschrieben. Der Fetus kann nur indirekt untersucht werden. Mögliche Einflüsse, die die Entwicklung des fetalen ANS verändern, können somit auch nur indirekt überwacht werden. Die Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz und der fetalen Herzfrequenzintervalle ermöglicht die Berechnung der HRV – Parameter. Diese Werte lassen sich den unterschiedlichen Zweigen des ANS zuordnen, bzw. werden sowohl durch Sympathikus als auch durch den Parasympathikus beeinflusst. Über diese Parameter können sowohl Veränderungen durch bestimmte Pathologien, als auch die normale fetale Entwicklung beschrieben werden. Berechnung und Analyse der HRV - Parameter unterliegen international standardisierten Methoden (Force 1996). Bei Erwachsenen kann eine verminderte HRV Hinweis für erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem akuten Myokardinfarkt hindeuten. Weiterhin lässt sich auch die autonome diabetische Neuropathie, die als Langzeitfolge einer Glukosetoleranzstörung auftreten kann, durch diese Werte darstellen.

Bei Betrachtungen des Ungeborenen lassen sich mittels HRV – Analyse Rückschlüsse auf die Entwicklung des fetalen ANS ziehen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Kinder, die unter einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (engl. intrauterine growth restriction IUGR) leiden, deutliche Veränderungen gegenüber dem Normalkollektiv zeigen. Die autonome Reifung stellt sich hier verzögert dar und die Feten zeigen erhöhte sympathische Werte (Schneider et al. 2010).

Bei magnetkardiographischen Untersuchungen von Kindern diabetischer und nichtdiabetischer Mütter unter der metabolischen Stresssituation eines oGTT konnten Unterschiede zwischen den Kohorten festgestellt werden. Bei Betrachtung der Diabeteskohorte lassen sich tendenziell höhere mittlere fetale Herzfrequenzen nachweisen. Unter Betrachtung der HRV – Parameter SDNN, LF und HF zeigen sich signifikante Gruppenunterschiede. Eine Stunde nach Glukoseingestion sind bei Kindern diabetischer Mütter höhere HRV – Parameter als in der Normalgruppe nachweisbar, zwei Stunden nach Zuckeraufnahme zeigen sich diese Werte jedoch reduziert (Fehlert et al. 2017).

Im Weiteren sollen die genutzten HRV – Parameter dargestellt und kurz erläutert werden. Diese können in Zeit- und Frequenzbereich untergliedert werden.

2.4.3.1 Zeitparameter

Die Zeitparameter beschreiben die Streubreiten und Verhältnisse der einzelnen Herzschlagabstände. Diese werden NN – Intervalle bezeichnet. Damit spiegeln diese Parameter die Variabilität der Herzschlagreihen dar und geben Rückschlüsse auf die Einflüsse des ANS.

SDNN (engl., standard deviation of NN intervals). Die SDNN beschreibt die Standardabweichung aller NN – Intervalle und drückt somit die Gesamtvariabilität der Herzschlagreihe aus. Langsamere Rhythmen mit großen Amplituden werden stärker repräsentiert. Je höher die Gesamtvariabilität des Signals, desto größere Werte nimmt die SDNN an. Damit werden sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse dargestellt, allerdings dominiert der sympathische Effekt (Hoyer 2009, Force 1996, Schneider et al. 2018).

RMSSD (engl. root mean square of successive NN differences). Die RMSSD ist die Quadratwurzel der aufeinanderfolgenden NN – Intervalle und gilt als Standardparameter der Kurzzeitvariabilität, der vor allem vagal beeinflusst ist. Mathematisch berechnet wird die RMSSD aus der Quadratwurzel des Mittelwertes der NN – Intervalldifferenzen. Je höher dieser Wert ist, desto stärker die parasympathische Aktivität. Der Parameter spiegelt vor allem schnellere Rhythmen wider (Hoyer et al. 2014, Force 1996, Schneider et al. 2018).

Actamp20. Die Actamp20 wird berechnet aus dem Perzentilenabstand zwischen 20. und 95. Perzentile der NN – Intervallserie. Damit beschreibt dieser Parameter die Schwankungsrate der Herzschlagintervalle und gilt als vor allem sympathisch moduliert (Schneider et al. 2018).

pNN5 (engl., percentage of successive NN intervals > 5ms). Der pNN5-Wert ist wie die RMSSD ein Parameter, der schnelle, vagal vermittelte Rhythmen widerspiegelt. Berechnet wird dieser Wert als Prozentsatz der aufeinanderfolgenden NN-Intervalldifferenzen, die größer als 5 ms sind (Schneider et al. 2018). Dieser Wert ist abgeleitet aus den HRV – Parametern für Erwachsene, bei denen mittels pNN50 der Anteil der NN – Intervalldifferenzen betrachtet werden, die größer als 50 ms sind (Force 1996).

2.4.3.2 Frequenzparameter

Das Frequenzspektrum der fetalen Herzfrequenzsignale liegt größtenteils in einem Bereich zwischen 0,02 und 0,2 Hz, der vor allem durch die Parameter VLF (very low frequency) und LF (low frequency) nach David et al. beschrieben wird (Van Leeuwen et al. 2003, David et al. 2007). Diese Parameter werden mittels Fast Fourier Transformation (FFT) berechnet und stellen gemeinsam mit dem Parameter HF die Leistungsspektren zwischen 0,02 und 1,7 Hz dar (Schneider et al. 2018).

VLF (engl., very low frequency). Der Parameter VLF beschreibt die spektrale Leistungsdichte (engl. power spectral density, PSD) zwischen 0,02 und 0,08 Hz. Dieser Wert beschreibt Grundlinienschwankungen und wird stark durch Akzelerationen beeinflusst. Daher unterliegt er vor allem sympathischer Modulation (Schneider et al. 2018, David et al. 2007).

LF (engl., low frequency). Dieser Parameter repräsentiert die PSD von 0,08 bis 0,2 Hz und korreliert stark mit der VLF. Sowohl vagale, als auch sympathische Einflüsse werden bei Betrachtung der LF beschrieben (David et al. 2007, Schneider et al. 2018).

HF (engl., high frequency). Dies ist das spektrale Leistungsband zwischen 0,4 bis 1,7 Hz. Dieser Frequenzparameter spiegelt vor allem vagale Einflüsse und Schwankungen wider, die respiratorischen Sinusarrhythmien (RSA) unterliegen (Schneider et al. 2018).

3 Ziele der Arbeit

Fetale Bewegungen sind ein Zeichen für kindliches Wohlergehen im Mutterleib. Reduzierte kindliche Bewegungen gelten dagegen als Warnzeichen für eine gestörte fetale Versorgung und Entwicklung.

GDM ist eine epidemiologisch zunehmend relevanter werdende Stoffwechselerkrankung, deren Folgen vor allem das Ungeborene langfristig beeinflusst. Kinder, die intrauterin erhöhten Glukose- und Insulinwerten ausgesetzt waren, neigen häufiger zu Stoffwechsel- und kardiovaskulären Erkrankungen. Pathophysiologisch kann eine Grundlage für diese Krankheiten bereits intrauterin programmiert werden. Es zeigte sich, dass vor allem GDM und maternales Übergewicht einen großen Einfluss auf die spätere Krankheitsentwicklung der Feten haben. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein frühes Auftreten von metabolischen Störungen bei Kindern diabetischer Mütter dann nachweisbar war, wenn das Kind makrosom zur Welt kam.

In der Fidgety – Hypothese wird postuliert, dass Feten diabetischer Mütter einer Makrosomie durch eine erhöhte intrauterine Bewegungsaktivität entgegenwirken können.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen der fetalen Bewegungsaktivität und dem Geburtsgewicht bei Kindern diabetischer und nichtdiabetischer Mütter zu untersuchen und herauszufinden, inwiefern sich Unterschiede zwischen beiden Kohorten feststellen lassen.

Um fetale Bewegungen quantifizieren zu können, wird das fMKG genutzt. Dieses magnetkardiographische Verfahren ermöglicht die zeitlich hochauflösende Aufzeichnung der kindlichen Herzschläge, analog zu dem postpartal von der Brustwand ableitbaren EKG. Aus diesen Herzschlagzeitreihen lassen sich die HRV – Parameter berechnen, die einen Rückschluss auf die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems zulassen. Damit bietet diese Methode als einziges Verfahren die Möglichkeit, fetale Bewegungsaktivität und HRV – Parameter synchron zu erfassen.

Es wird vermutet, dass bei Nachkommen diabetischer Mütter die Entwicklung des autonomen Nervensystems gestört ist. In HRV – Analysen von Kindern diabetischer Mütter unter dem Stress eines oralen Glukosetoleranztestes wurden Veränderungen gegenüber der Normalkohorte deutlich. Neben einer sympathischen Dominanz zeigte sich unter diesem Stoffwechselstress auch eine verminderte Kompensationsfähigkeit der Feten.

In den Untersuchungen wird mittels HRV – Analyse der Einfluss des Diabetes und des damit veränderten Glukose- und Insulinhaushaltes auf die Entwicklung des kindlichen autonomen Nervensystems betrachtet. Diese werden im Vergleich zu den HRV – Parametern von stoffwechselgesunden Feten durchgeführt, um die Veränderungen abschätzen zu können.

Inwiefern fetale Bewegungen Einfluss auf die HRV – Parameter haben, soll in den Analysen zusätzlich quantifiziert werden.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Die Neigung zu makrosomer Kindesentwicklung ist abhängig von der Quantität fetaler Bewegungen bei gleicher Ausgangslage. Vermutet wird, dass sich eine Abhängigkeit zwischen der fetalen Bewegungsaktivität in utero und dem Geburtsgewicht der Kinder zeigen wird. Diese Abhängigkeit wird sowohl bei Kindern diabetischer Mütter, als auch in der Normalkohorte erwartet.
2. Aus den HRV – Parametern lassen sich Rückschlüsse auf die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems ziehen. Bei Kindern diabetischer Mütter wird vermutet, dass sich eine erhöhte sympathische Aktivität in den HRV – Parametern widerspiegelt.
3. Die fetale Bewegungsaktivität zeigt einen Einfluss auf die HRV – Parameter. Dabei zeigen sich bei hoher Bewegungsaktivität sympathisch bedingte Parameter erhöht, während vagal modulierte Parameter vermindert darstellbar sind.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Studie. Die Datenerhebung fand in einem Zeitraum von Januar 2006 bis Mai 2018 statt. Die Diabeteskohorte wurde dabei größtenteils aus der Sprechstunde des Kompetenzzentrums für Diabetes in der Schwangerschaft der Universitätsfrauenklinik in Jena rekrutiert. Vor Teilnahmebeginn wurde jede Schwangere über die Messmethode, die Ziele und den Ablauf der Untersuchung informiert und aufgeklärt. Eine unterschriebene Einverständniserklärung war Voraussetzung für die Teilnahme. Die magnetkardiographischen Aufzeichnungen fanden im biomagnetischen Zentrum der Uniklinik Jena statt.

Vor jeder magnetkardiographischen Untersuchung wurden der Schwangeren Fragen zum aktuellen Schwangerschaftsverlauf und möglichen Komplikationen gestellt und auf einem entsprechenden Bogen (Case Report Form, CRF) festgehalten. Weiterhin wurde eine Ultraschalluntersuchung zur fetalen Lagebestimmung und zur Lokalisation des fetalen Herzens vor jeder Aufzeichnung durchgeführt.

Da das fMKG in einem magnetisch abgeriegelten Raum stattfinden muss, wurden die Probandinnen durch Bild- und Tonaufnahmen überwacht und aufgeklärt, dass bei Unwohlsein, die Messungen sofort abgebrochen werden können.

Um auch die Reifung und Entwicklung intraindividuell darstellen zu können, wurden einige der Probandinnen mehrfach im Schwangerschaftsverlauf untersucht. Die Messanzahl variiert hierbei zwischen einer und zehn Messungen einer Probandin innerhalb einer Schwangerschaft.

4.2 Charakterisierung der Studiengruppen

In dieser Studie werden die Bewegungs- und HRV – Parameter von Kindern stoffwechselgesunder Mütter mit denen von Feten diabetischer Mütter verglichen. Dazu muss das Gesamtkollektiv in zwei Kohorten eingeteilt werden. Insgesamt wurden 582 Messungen von 186 Probandinnen untersucht. Das mittlere maternale Alter bei Studieneintritt lag dabei bei 29 Jahren, das mediane Alter bei 28 Jahren. Die Messungen fanden insgesamt in einem Zeitraum zwischen der 19. und 41. SSW statt (siehe Abbildung 3). Für 104 der 186 Schwangeren war es die erste Schwangerschaft.

Im Anschluss an die magnetkardiographischen Untersuchungen wurden die Schwangeren gebeten, einen Fragebogen zu den kindlichen Geburtsparametern auszufüllen und zurückzuleiten. Dieser Bogen zum neonatalen Outcome enthält Angaben zum Geburtsmodus, Geburtsgewicht und –länge des Neugeborenen, sowie zu Nabelschnur-pH-Wert und den APGAR-Werten nach der Geburt. Letztere geben Auskunft über den klinischen Zustand des Kindes und werden eine, fünf und zehn Minuten nach Geburt bestimmt. Ungefähr 87 Prozent der Probandinnen haben die entsprechenden Auskünfte übermittelt. Damit liegen von 161 Probandinnen, bei denen insgesamt 550 Messungen durchgeführt wurden, anthropometrische Werte zum Kind bei der Geburt vor. Da die statistischen Analysen im 2F – Zustand vorgenommen wurden, konnten hier 539 Messungen von insgesamt 179 Probandinnen eingeschlossen werden.

Das Kollektiv der Diabetikerinnen umfasst 45 Messungen von 19 Patientinnen, die hauptsächlich in einem Zeitraum von April 2017 bis Mai 2018 rekrutiert und untersucht wurden. Einzelne Patientinnen wurden auch zwischen 2006 – 2008, 2011 und 2016 untersucht. Bei allen Frauen trat der Diabetes erst im Schwangerschaftsverlauf auf und bestand präkonzeptionell nicht. Das mittlere mütterliche Alter liegt bei 29 Jahren, das mediane Alter bei 30 Jahren, für zehn der 19 Patientinnen war es die erste Schwangerschaft. Da der GDM erst zwischen der 24. und 28. SSW diagnostiziert wird, ist der zeitliche Rahmen der Untersuchungen entsprechend kleiner. Die magnetkardiographischen Messungen fanden so zwischen der 27. und 39. SSW statt. Bei 17 der 19 Patientinnen liegen

neonatale Daten zum Kind vor. Zusätzlich wurde die mütterliche Stoffwechselsituation mittels der Erhebung von Blutzuckerwerten festgehalten. Diese Werte wurden im Rahmen der therapeutischen Überwachung der Patientinnen im Kompetenzzentrum für Diabetes in der Schwangerschaft im Uniklinikum Jena routinemäßig erhoben. Bei Betrachtungen der mittleren maternalen Blutglukose (MBG) liegen Werte von 16 Schwangeren zu 36 Messungen vor, die mittlere postprandiale Blutglukose (MBGpp) konnte insgesamt bei 30 Messungen von 12 Patientinnen zusammengetragen werden.

Die 537 Messungen der 167 Probandinnen im Normalkollektiv fanden zwischen Januar 2006 und Januar 2018 im biomagnetischen Zentrum Jena statt. Entsprechend der Gesamtkohorte liegt das mittlere Alter der Mutter bei Studieneintritt bei 29 Jahren, im Median bei 28. Das Gestationsalter bei Messung reicht von der 19. bis zur 41. SSW. 94 der 167 Probandinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt zum ersten Mal schwanger. Insgesamt 150 Frauen haben die kindlichen Daten eingereicht.

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Messungen über das Gestationsalter in beiden Untersuchungsgruppen aufgetragen.

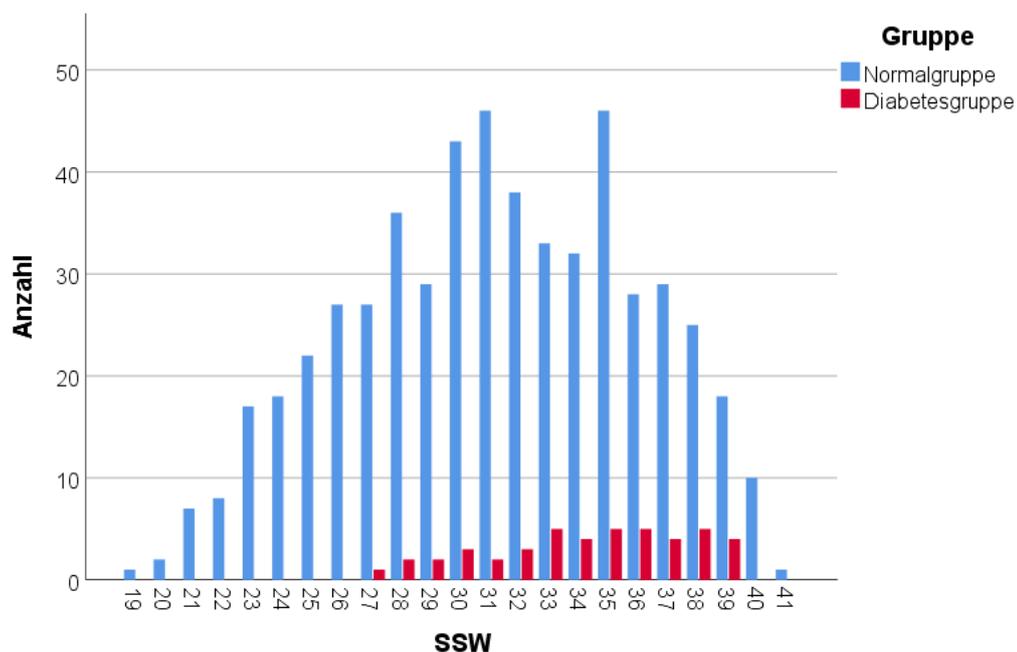


Abb. 3: Verteilung der Messungen über das Gestationsalter in den Untersuchungskohorten

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Grundlage für die Teilnahme an der Studie galt die unterzeichnete Einverständniserklärung, die die Schwangeren vor der ersten magnetkardiographischen Messung nach einer ausführlichen Aufklärung unterschrieben. Weiterhin konnten nur Einlingsschwangerschaften berücksichtigt werden.

Um eine risikoarme Schwangerschaft mit zeitgerechter Entwicklung zu untersuchen, wurden die folgenden Ausschlusskriterien angewandt:

1. Maternal:

- Alter < 18 Jahren
- Zwillingschwangerschaft
- Nikotin-/Alkohol-/Drogenkonsum
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Behandlung mit kardial- und vaskulär wirksamen Medikamenten
- Erkrankungen während der Schwangerschaft
 - Schwangerschaftsbedingte Hypertonie
 - Präeklampsie/Eklampsie

2. Fetal:

- bekannte chromosomale oder angeborene Anomalien
- Behandlung mit synthetischen Steroiden
- intrauterine Wachstumsretardierung
- Verdacht auf fetalen Stress
- bekannte suspekten oder pathologische Befunde in Ultraschalluntersuchungen

Als zusätzliches Ausschlusskriterium wurde in der Normalkohorte der schwangerschaftsbedingte Diabetes formuliert.

4.3 Datenerfassung

Sämtliche magnetkardiographischen Untersuchungen fanden im Biomagnetischen Zentrum der Klinik für Neurologie im Uniklinikum Jena statt. Für die Messungen wurde der Vektormagnetograph Argos 200 (ATB Chieti, Italien) genutzt. Hier sind 195 Kanäle, die sogenannten SQUIDS, verbaut, die die magnetkardiographischen Signale empfangen können. Diese Sensoren sind auf vier Messebenen über einen Durchmesser von 230 mm verteilt in einem Kryostat (oder Dewar) angeordnet. Um die Funktionstätigkeit der Sensoren zu ermöglichen, müssen diese durch Helium bei -269°C (4,2 K) gekühlt werden. Die SQUIDS sind innerhalb der Ebenen in Triplets, zu jeweils drei Sensoren, organisiert, um die hohe räumliche Auflösung zu ermöglichen. Die SQUIDS sind dabei innerhalb der Dreierverbände orthogonal zueinander ausgerichtet. Die eigentliche Messebene für fetale magnetkardiographische Veränderungen ist die unterste, erste Ebene. Hier sind 56 SQUID-Triplets, also 168 Sensoren, verbaut. Die folgenden drei Ebenen dienen der Rauschlevelreduktion. Während in den beiden oberen Ebenen jeweils ein Sensor-Triplet verbaut ist, finden sich im zweiten Level insgesamt 21 SQUIDS in sieben Triplets. Das Systemrauschen lag unter $7 \text{ fT Hz}^{-1/2}$.

In den Untersuchungen, die jeweils über 30 Minuten stattfanden, wurde das fetale magnetkardiographische Signal mittels einer Abtastrate von 1024 Hz aufgezeichnet. Neben den kindlichen Informationen, werden auch gleichzeitig mütterliche Herzaktionen dargestellt. Um im Verlauf die maternalen Herzschläge aus dem fMKG entfernen zu können, wird parallel ein elektrokardiographisches Signal der Mutter abgeleitet.

Um das Rauschen minimal und die Störgrößen auf das Signal möglichst klein zu halten, mussten die Aufzeichnungen in einer amagnetischen Kammer (Vakuumschmelze, Hanau) stattfinden. Durch ein eigenes Fundament, auf dem die Kammer verbaut ist, wurden Gebäudeschwankungen minimiert. Die Mutter wurde vor der Aufzeichnung gebeten, alle metallischen Gegenstände, wie Schmuck, Piercings oder auch metallhaltige Kleidungsstücke zu abzulegen, um Signalschwankungen zu vermeiden. Die Probandin wurde auf einer Liege, die hydraulisch horizontal und vertikal verstellbar ist, positioniert. Dabei sollte sie möglichst in

Rückenlage oder leichter Seitenlage liegen, um eine Vena – Cava – Kompression zu vermeiden. Das schwenkbare Kryostat wurde nun auf das kindliche Herz ausgerichtet, dessen Position vorher mittels Ultraschall bestimmt wurde, und so nah wie möglich an die mütterliche Bauchdecke gebracht, ohne diese zu berühren.

Es bestand eine Video- und Audioverbindung zwischen Messkammer und Untersucher, sodass bei Unwohlsein der Probandin die Messung jederzeit gestoppt werden konnte. Nach Verschließen der amagnetischen Kammer konnte die Aufzeichnung beginnen.

In Abbildung 4 ist die Position der Probandin auf der Liege unter dem ausgerichteten Dewar abgebildet.



Abb. 4: Lagerung der Probandin während einer Messung. (Abbildung der Arbeitsgruppe Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation. Mit freundlicher Genehmigung von A. Rudolph.)

4.4 Datenanalyse

Um die magnetkardiographischen Rohsignale auswerten zu können, sind verschiedene Prozessschritte notwendig, die in Abbildung 5 vereinfacht dargestellt sind.

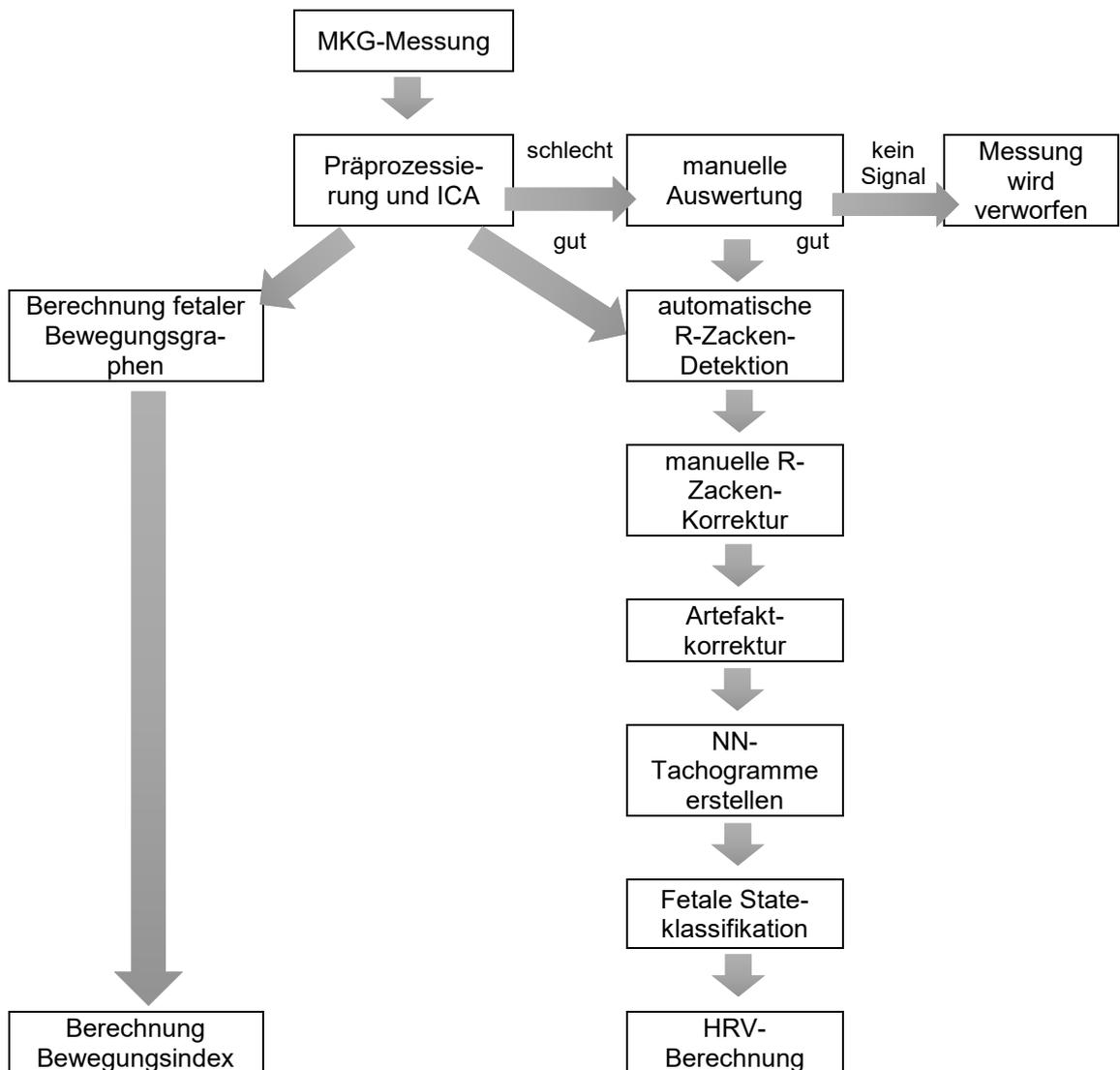


Abb. 5: Prozess der Signalverarbeitung vom Rohsignal bis zu den HRV- und Bewegungsparametern

Sämtliche Verarbeitungsschritte wurden mit der Software MATLAB (MATrix Laboratory, The Math Works) durchgeführt. Dabei wurde das in der Arbeitsgruppe entwickelte fetal heartrate analyse tool (FHAT) genutzt.

In der automatischen Analyse vereinen sich die Prozessschritte der Vorverarbeitung (Preprocessing) und der Independent Component Analysis (ICA). In der Vorverarbeitung wurde mittels Bandpassfilter ein Teil des Hintergrundrauschens entfernt. Weiterhin wurden in diesem Schritt auch die Kanäle entfernt, die einen zu hohen Rauschanteil, ein zu kleines Signal von kardialen Aktivitäten beinhalten oder im Verhältnis von Rausch- und Herzsignalanteil zu schlecht abschneiden. Im eigentlichen Arbeitsschritt, der ICA, wurden nun die Komponenten berechnet, die 90 Prozent des magnetkardiographischen Signals erklären. Hier wurden fetale Komponenten ausgewählt, auf deren Grundlage daraufhin das fMKG berechnet wird.

Im nächsten Schritt wurden die einzelnen Herzschläge detektiert. Um eine gute Analyse zu ermöglichen, mussten diese detektierten R – Zacken visuell überprüft und falls notwendig, korrigiert werden. Artefakte, wie sie z. B. durch Muskelaktivität der Mutter hervorgerufen sein können, konnten mittels Artefaktkorrektur beseitigt werden. Hierbei flossen nur die Messungen in die weitere Analyse ein, bei denen weniger als fünf Prozent des Signals korrigiert werden mussten.

4.4.1 Klassifikation fetaler Verhaltenszustände

Für die Klassifikation der fetalen States wurden die 30 – minütigen NN –Tachogramme von drei unabhängigen Untersuchern, unter Berücksichtigung der in 2.4.1 beschriebenen Kriterien, visuell eingeteilt. Mindestens zwei Untersucher mussten in ihrer Einschätzung übereinstimmen, um den Zustand eindeutig festzulegen. Ein Verhaltenszustand musste mindestens fünf Minuten vorliegen, um in die Analyse einzugehen.

Abbildung 6 zeigt zwei Herzschlagzeitreihen mit Statezuordnung. In der oberen Abbildung lässt sich über den gesamten Zeitraum der fetale Zustand 2F klassifizieren, während in der unteren Zeitreihe in den ersten 20 Minuten der Aufzeichnung ein 1F-Zustand vorliegt, der dann in 2F übergeht.

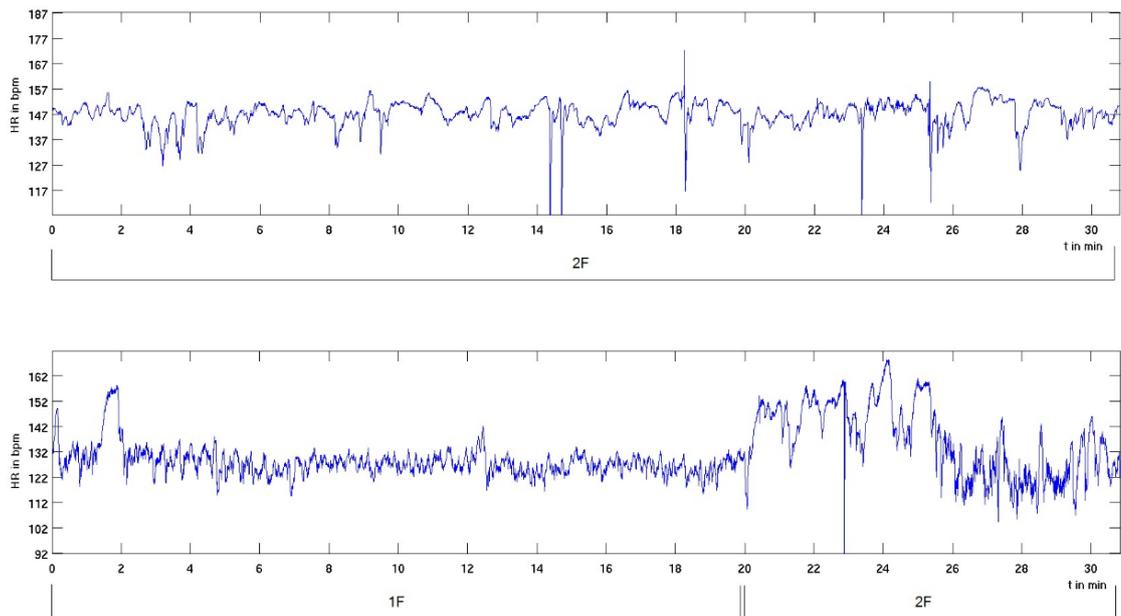


Abb. 6: Repräsentative Beispiele von NN – Intervallfolgen im aktiven (2F) Zustand in der 25. SSW und im Übergang vom ruhigen (1F) zum aktiven (2F) Schlaf in der 35. SSW.

Aufgrund geringer Datenmengen in den Zuständen 1F, 3F und 4F wurden die Untersuchungen im Folgenden nur an den Daten aus den 2F – Zeiträumen durchgeführt.

4.4.2 Berechnung der fetalen Bewegungsaktivität

Die Berechnung der fetalen Bewegungsaktivität erfolgte über die Ermittlung des Zeitanteils der Messung, in der Bewegungen nachgewiesen werden können. Der Nachweis dieser kindlichen Aktivität wurde mittels Analyse der Bewegungsgraphen, die in Kapitel 2.4.2 beschrieben sind, berechnet.

4.4.3 Erhebung der Zuckerparameter

Die beschriebenen Zuckerparameter dienen der Einschätzung der mütterlichen Stoffwechsellage im Untersuchungszeitraum. Alle Patientinnen mit Diabetes wur-

den im Kompetenzzentrum für Diabetes in der Schwangerschaft der Universitätsfrauenklinik betreut. Dabei erfolgte bei diätetisch eingestellten Frauen eine vierwöchentliche Kontrolluntersuchung, während bei Insulinbedarf alle zwei Wochen Mutter und Kind untersucht wurden. Im Rahmen dieser Betreuung wurden die Zuckerparameter MBG, MBGpp, höchste Blutglukose (HBG) und der HbA1c erhoben.

MBG. Die mittlere Blutglukose ist der Durchschnitt der Zuckerwerte, die die Patientin im Zeitraum einer Woche vor dem Termin selbst gemessen hat. Damit spiegelt dieser Wert die Gesamtsituation der Stoffwechselsituation gut wider. Der Parameter wird in mmol/l angegeben.

MBGpp. Die mittlere postprandiale Blutglukose wird, ähnlich wie die MBG, aus den Mittelwerten der Zuckerwerte erhoben, die eine Stunde nach den Mahlzeiten gemessen wurden. Die Werte werden in mmol/l angegeben und sollten bei guter Einstellung eine Stunde nach der Mahlzeit kleiner als 7,8 mmol/l sein.

HBG. Die höchste Blutglukose ist der höchste Zuckerwert der Patientin aus der vergangenen Woche. Auch dieser Wert wird in mmol/l dargestellt und spiegelt die Spitzenblutzuckerkonzentrationen wider.

HbA1c. Der HbA1c beschreibt den Anteil vom Hämoglobin, an das Glukose gebunden ist in Prozent. Diese Glykohämoglobinkonzentration steigt bei steigenden Zuckerwerten. Hämoglobin findet sich in den roten Blutkörperchen, den Erythrozyten. Diese haben eine durchschnittliche Lebensdauer von 120 Tagen. Damit stellt der HbA1c einen Parameter dar, der die langfristige Zuckereinstellung beschreibt. In der Schwangerschaft stellt sich im Verlauf meist eine Blutarmut ein, die zu dem Nachweis von falsch – niedrigen HbA1c-Werten führt. Fallen in der Frühschwangerschaft Risikofaktoren für einen GDM auf, so kann der HbA1c bestimmt werden. Ist dieser > 6,5 Prozent kann ein Diabetes über eine Nüchternblutzuckerbestimmung diagnostiziert werden. Daher ist dieser Parameter vor allem in der Frühschwangerschaft diagnostisch wichtig.(DGG 2018)

In der statistischen Auswertung wurde sich auf die Parameter MBG und MBGpp konzentriert, um die Stoffwechselsituation der Mutter zu erfassen. Die HBG stellt einzig einen einfach gemessen Zuckerwert dar, eine Aussage zu der Häufigkeit und Dauer dieser Werte ist nicht vorhanden. Wie beschrieben, ist der HbA1c aufgrund einer möglichen Schwangerschaftsanämie nur bedingt auswertbar und dient vor allem in der Frühschwangerschaft und bei Patientinnen mit vorbestehendem Diabetes als diagnostisches Mittel. In den dargestellten Untersuchungen bei Patientinnen mit reinem GDM wird dieser Parameter daher vernachlässigt.

4.4.4 Berechnung der HRV – Parameter

Die HRV - Parameter, wie sie in Kapitel 2.4.3 erklärt sind, wurden vor dem Hintergrund der Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems ausgewählt. Die Berechnungen erfolgten auf Grundlage der NN – Tachogramme mittels FHAT in der Software MATLAB.

Für die statistische Auswertung wurden die Frequenzparameter logarithmiert.

4.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 25. Die statistischen Niveaus wurden entsprechend definiert:

- hoch signifikant $p < 0,01$
- signifikant $p < 0,05$
- Tendenz $p \leq 0,1$

Für die Untersuchungen im Gruppenvergleich wurden die Parameter mittels Kolmogorow – Smirnow – Test auf Normalverteilung untersucht. Bei normalverteilten Parametern wurden die Gruppenunterschiede mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben dargestellt. Die Unterschiede bei verteilungsfreien Parametern wurden mittels Mann – Whitney – U – Test bei unabhängigen Stichproben berechnet.

Für die vergleichenden Analysen der HRV – Parameter wurden in beiden Kohorten Messungen lediglich zwischen 27. – 41. SSW untersucht. Damit wurden Verteilungsunterschiede im Gestationsalter zwischen den untersuchten Kohorten umgangen.

Die kindlichen anthropometrischen Maße, wie Geburtsgewicht, -länge und Kopfumfang wurden für die Analysen als Perzentilen und Z – Score dargestellt, um den Einfluss des Gestationsalters bei Geburt einzubeziehen. Diese Maßzahlen wurden über die INTERGROWTH 21st Datenbank berechnet (Villar et al. 2017). Um die Einflüsse von kindlicher Bewegung, maternalem Zucker und deren Wechselwirkung auf das Geburtsgewicht, bzw. die HRV – Parameter darzustellen, wurden sowohl Untersuchungen im Querschnitt der Daten angestellt, als auch longitudinale Ansätze verfolgt. In diesen Modellen wurden die berücksichtigten Parameter mittels Z – Faktorierung normiert. Dies ermöglicht den Vergleich von Modellen mit einer untersuchten Einflussgröße untereinander. Bei Analysen, in die mehrere Variablen als Effektgrößen eingehen, ermöglicht es den Vergleich der einzelnen Effekte untereinander innerhalb dieses Modells. So kann der Umstand der unterschiedlichen Einheiten und Größenordnungen bei erhaltener Abhängigkeit untereinander umgangen werden. Gleichzeitig kann so mittels Zentrierung bei Untersuchung eines Interaktionsterms von Bewegung und Zucker die Multikollinearität der Einzelterme mit dem Interaktionsterm ausgeglichen werden (Robinson 2009).

Mittels univariater Varianzanalyse wurde der Einfluss der maternalen Blutzuckereinstellung auf die fetale Bewegungsaktivität im Diabeteskollektiv sowie des Bewegungsindex auf das kindliche Geburtsgewicht in beiden Untersuchungsgruppen beurteilt. Bei Letzterem wurden die Betrachtungen in die Subgruppen $< 32.$ SSW und $\geq 32.$ SSW unterteilt, um die Reifungsschritte des fetalen ANS zu berücksichtigen. Gleichzeitig wurden die Analysen auch über die gesamte Schwangerschaftsdauer durchgeführt. In der Diabeteskohorte sollte zusätzlich der Einfluss der mütterlichen Blutzuckereinstellung auf das Geburtsgewicht dargestellt werden. Damit wurden im nächsten Schritt die univariaten Analysen um den Zuckerfaktor erweitert. Bei nichtbestehender Korrelation zwischen kindlicher

Bewegungsaktivität und maternalem Blutzucker sollte nun der Einfluss der Wechselwirkung beider Parameter auf die Gewichtsentwicklung des Feten untersucht werden. Dafür wurde das Modell um den Interaktionsterm von Bewegung und Zucker erweitert.

Da für viele Probandinnen longitudinale Untersuchungen vorlagen, sollte auch der intraindividuelle Einfluss berücksichtigt werden. Da jedoch nicht für jede Schwangere die gleiche Anzahl an Messungen und der gleiche Abstand zwischen den Messungen vorlagen, war ein Modell nötig, das diese Einschränkungen berücksichtigt. Das statistische Modell der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE, engl. general estimated equations) erlaubt das Festlegen von Subjekt- und Innersubjektvariablen. Dadurch ist es möglich die intraindividuellen Einflüsse eines Feten mittels Subjektvariable zu berücksichtigen. Weiterhin fließen alle Messungen einer Patientin unabhängig der Anzahl ein. Die Reihenfolge und der Abstand der Messungen untereinander sowie das Gestationsalter bei Messung, wurden mittels Innersubjektvariablen festgelegt. Damit wurden die Betrachtungen analog zu den Varianzanalysen möglich. In einem dreistufigen Aufbau wurde erst der alleinige Einfluss der Bewegung auf das Geburtsgewicht untersucht. In einem zweiten Schritt wurden nun jeweils Bewegungs- und Zuckereinfluss dargestellt. Auf der letzten Stufe ist zusätzlich die Wechselwirkung von Bewegung und Zucker eingeflossen.

Um die möglichen Einflüsse von Bewegung, Zucker und Wechselwirkung auf die HRV – Parameter zu untersuchen, wurden in einer ersten Analyse die partiellen Korrelationen unter Berücksichtigung des Gestationsalters ermittelt. Gerade bei der Untersuchung von mütterlichen Zuckerwerten sind intraindividuelle Abhängigkeiten zu vermuten. Daher wurde auch hier, analog zum Vorgehen bei der Untersuchung des kindlichen Geburtsgewichtes, das dreistufige Verfahren mittels GEE's angestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Untersuchungsgruppen

Insgesamt wurden 582 Messungen von 186 Schwangeren in die Untersuchung eingeschlossen. Davon entwickelten 19 Frauen im Schwangerschaftsverlauf einen Gestationsdiabetes, bei 167 Probandinnen verlief die Schwangerschaft unauffällig.

Betrachtet man die maternalen anthropometrischen Daten, fällt auf, dass die Diabetikerinnen im Vergleich zur Normalkohorte signifikant höhere Werte bei Körpergewicht und BMI aufzeigen (Vgl. Tabelle 3). Die Körpergröße weist keine Unterschiede zwischen beiden Kohorten auf.

Tab. 3: Vergleich der maternalen anthropometrischen Maße zwischen beiden Untersuchungsgruppen, angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung der dargestellten Maßzahlen.

	Normalkohorte <i>n=146</i>	Diabeteskohorte <i>n=16</i>	p
Größe [cm]	167,08 \pm 6,69	167,06 \pm 5,98	0,840
Gewicht [kg]	67,10 \pm 11,70	80,56 \pm 14,43	0,000
BMI [kg/m ²]	23,99 \pm 3,75	28,85 \pm 4,79	0,000

Weiterhin wurden die kindlichen Geburtsparameter in beiden Untersuchungsgruppen verglichen. Hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten nachweisbar. Auch das klinische Outcome, mittels APGAR-Score und pH-Wert Nabelschnurarterie dargestellt, ist in beiden Kohorten ausgeglichen (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Vergleich der kindlichen Geburtsparameter zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Gezeigt werden Mittelwert \pm Standardabweichung. Geburtsgewicht, -größe und Kopfumfang sind jeweils als Perzentile und Z – Score angegeben.

	Normalkohorte <i>n=147</i>	Diabeteskohorte <i>n=17</i>	p
<i>Geburtsgewicht</i>			
Perzentile	61,37 \pm 27,09	60,18 \pm 26,45	0,825
Z-Score	0,401 \pm 0,940	0,451 \pm 0,991	0,725
<i>Geburtsgröße</i>			
Perzentile	74,09 \pm 26,15	63,50 \pm 27,07	0,079
Z-Score	1,043 \pm 1,215	0,514 \pm 1,008	0,086
<i>Kopfumfang</i>			
Perzentile	62,21 \pm 30,56	61,63 \pm 33,83	0,959
Z-Score	0,504 \pm 1,209	0,483 \pm 1,214	0,946
<i>APGAR</i>			
nach 5 min.	9,15 \pm 0,82	9,06 \pm 0,56	0,401
nach 10 min.	9,51 \pm 0,64	9,59 \pm 0,62	0,636
pH-Wert (Nabelarterie)	7,27 \pm 0,25	7,25 \pm 0,07	0,796

Fetale Bewegungen treten je nach fetalem Zustand gehäuft auf. Bewegungsreiche Zustände sind der aktive Schlaf 2F und das seltener auftretende aktive Wachsein (4F) (vgl. Kapitel 2.4.1). Im Vergleich der Untersuchungsgruppen bezüglich des Anteils der Gesamtzeit der Messung im jeweiligen State zeigt sich,

dass Feten diabetischer Mütter signifikant häufiger im Zustand 4F untersucht wurden, wie in Tabelle 5 dargestellt ist. Den größten zeitlichen Anteil verbrachten die Feten beider Kohorten im 2F – Zustand. Diese Messungsanteile bilden die Grundlage für die statistischen Analysen in den folgenden Darstellungen. Hinsichtlich des 2F – Anteils an der gesamten Aufnahmezeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

Tab. 5: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich des zeitlichen Anteils in den aktiven fetalen Zuständen

State	Normalgruppe <i>n=516</i>	Diabetesgruppe <i>n=44</i>	p
2F	71,07 %	72,25 %	0,907
4F	3,36 %	5,07 %	0,039
2F & 4F	75,06 %	78,08 %	0,232

Die fetale Bewegungsaktivität im aktiven Zustand 2F zeigt sich weder bei Betrachtungen < 32. SSW, ≥ 32. SSW, noch im gesamten Querschnittskollektiv signifikant unterschiedlich (Vgl. Tabelle 6).

Tab. 6: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Bewegungsaktivität

	< 32. SSW <i>n=167//n=10</i>	≥ 32. SSW <i>n=243//n=34</i>	27. – 41. SSW <i>n=410//n=44</i>
<i>Normal- vs. Diabeteskohorte</i>			
p	0,497	0,232	0,336

5.2 Einfluss der maternalen Blutzuckereinstellung auf die fetale Bewegungsaktivität

Um mögliche Korrelationen zwischen der maternalen Blutzuckereinstellung und der fetalen Bewegungsaktivität zu untersuchen wurden univariate Varianzanalysen zwischen beiden Faktoren durchgeführt. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Hier zeigt sich kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen den erhobenen maternalen mittleren Blutzuckerspiegeln und der fetalen Bewegungsaktivität.

Tab. 7: Einfluss der maternalen Blutzuckereinstellung (MBG; MBGpp) auf die fetale Bewegungsaktivität (BI)

	MBG		MBGpp	
	R ²	p	R ²	p
BI	0,000	0,898	0,021	0,442

5.3 Einfluss von fetaler Bewegung und maternaler Blutzuckereinstellung auf das Geburtsgewicht

Untersucht wurden die Einflussfaktoren der fetalen Bewegung in beiden Kohorten. In der Diabeteskohorte wurden zusätzlich der Einfluss der mütterlichen Blutzuckereinstellung und der Wechselwirkung zwischen Blutzucker und Bewegungsaktivität auf den klinischen Endpunkt des kindlichen Geburtsgewichtes betrachtet.

5.3.1 Normalkohorte

Die Bewegungsaktivität wurde im fetalen Zustand des aktiven Schlafes (2F) berechnet und als Einflussfaktor auf das fetale Geburtsgewicht untersucht. Hierbei zeigen sich weder vor der 32. SSW, noch über die gesamte Schwangerschaft,

signifikante Zusammenhänge zwischen Bewegungsaktivität und Geburtsgewicht. Allerdings zeigt sich bei Betrachtungen der Bewegungsaktivität nach der 32. SSW ein signifikanter Einfluss der Bewegung auf das Geburtsgewicht. Es findet sich jedoch nur eine sehr geringe Effektgröße ($R^2 = 0,022$). Auch unter Berücksichtigung der intraindividuellen Einflüsse mittels verallgemeinerter Schätzgleichung ist der signifikante Einfluss von der Bewegung auf das Geburtsgewicht nachweisbar. Es lässt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Bewegungsaktivität und Geburtsgewicht darstellen (Vgl. Tabelle 8).

Tab. 8: Einfluss der fetalen Bewegungsaktivität auf das Geburtsgewicht in der Normalkohorte

< 32. SSW Querschnitt <i>n</i> =244		≥ 32. SSW Querschnitt <i>n</i> =241		19. – 41. SSW Querschnitt <i>n</i> =485		19. – 41. SSW Längsschnitt <i>n</i> =485	
R^2	<i>p</i>	R^2	<i>p</i>	R^2	<i>p</i>	RkB	<i>p</i>
0,000	0,971	0,022	0,028	0,006	0,109	0,062	0,035

5.3.2 Diabeteskohorte

In den univariaten Analysen des Einflusses der kindlichen Bewegungsaktivität (Bewegungsindex, BI in Tabelle 9) auf das Geburtsgewicht < 32. SSW, ≥ 32. SSW und im Gesamtquerschnitt zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch unter Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeiten bei Mehrfachmessungen mittels GEE lässt sich ein Einfluss der Bewegung auf das Geburtsgewicht nicht nachweisen.

Mittels univariater Analyse lässt sich allerdings ein signifikanter Einfluss der mütterlichen Stoffwechselsituation auf das kindliche Geburtsgewicht darstellen. Vor der 32. SSW zeigt keiner der dargestellten Zuckerwerte einen Einfluss auf das kindliche Outcome. Nach der 32. SSW sind signifikante Einwirkungen von mittlerer (MBG) nachweisbar, im Gesamtquerschnitt betrifft dies zusätzlich die mittlere postprandiale Blutglukose (MBGpp). Die Betrachtungen der Ergebnisse der GEE

zeigen signifikante Auswirkungen der Zuckerparameter MBG und MBGpp auf das kindliche Geburtsgewicht. In Tabelle 9 sind sowohl die Ergebnisse der Querschnitts-, als auch Längsschnittanalysen dargestellt. Die Effektgröße (R^2) bildet in den Querschnittsanalysen den Effekt des gesamten Modells ab und ist somit auch bei mehreren Einflussgrößen einfach abgebildet.

Tab. 9: Einfluss von Bewegung, Zucker und Wechselwirkung von Bewegung und Zucker auf das Geburtsgewicht

	< 32. SSW Querschnitt <i>n</i> =10		≥ 32. SSW Querschnitt <i>n</i> =34		27. – 39. SSW Querschnitt <i>n</i> =44		27. – 39. SSW Längsschnitt <i>n</i> =44	
	R^2	p	R^2	p	R^2	p	RkB	p
	BI	0,205	0,191	0,014	0,516	0,001	0,864	-0,002
BI		0,579		0,781		0,830		0,800
MBG	0,134	0,204	0,117	0,028	0,099	0,021	0,240	0,026
BI		0,832		0,732		0,748		0,989
MBG	0,130	0,265	0,102	0,036	0,088	0,030	0,232	0,028
BI*MBG		0,379		0,455		0,451		0,311
BI		0,564		0,693		0,781		0,869
MBGpp	0,029	0,298	0,075	0,102	0,103	0,035	0,083	0,005
BI		0,690		0,474		0,531		0,817
MBGpp	0,000	0,408	0,066	0,124	0,105	0,046	0,080	0,025
BI*MBGpp		0,442		0,383		0,310		0,442

Die Wechselwirkung zwischen Zucker- und Bewegungskomponente als Einflüsse auf das neonatale Geburtsgewicht zeigen in sämtlichen statistischen Betrachtungen keine Signifikanz (Vgl. Tabelle 9). Während bei hohen mütterlichen Zuckerwerten hohe Geburtsgewichte nachweisbar sind, lässt sich bei gleichzeitig hohen Zucker- und Bewegungswerten kein Einfluss auf das Geburtsgewicht darstellen. Dementsprechend erscheint die Einwirkung des Zuckers durch die Wechselwirkung mit kindlicher Bewegungsaktivität kompensiert. Die Wechselwirkung zwischen Bewegungsaktivität und Zucker ist in Tabelle 9 jeweils als BI*MBG/MBGpp beschriftet.

Das statistische Längsschnittmodell der Einflüsse von BI, MBG und BI*MBG ist grafisch in Abbildung 7 dargestellt. Hier zeigt sich der signifikante Einfluss des Zuckerparameters MBG (rot) deutlich, während die nicht-signifikanten Einflüsse der Bewegung (blau) und des Interaktionsterms (grün) aufgetragen sind.

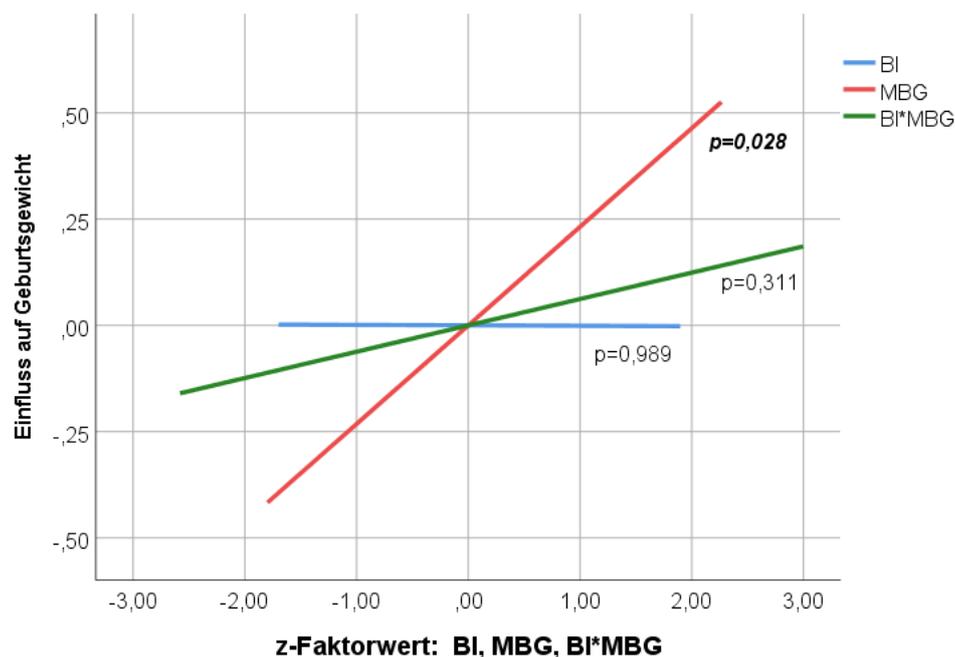


Abb. 7: Einfluss von Bewegung (BI), mittlerer Blutglukose (MBG) und Wechselwirkung (BI*MBG) auf Geburtsgewicht.

5.4 Untersuchung der HRV – Parameter im Vergleich beider Kohorten

Um den Einfluss des mütterlichen GDM auf die Reifung des fetalen ANS darzustellen, wurden die HRV – Parameter im Zeit- und Frequenzbereich betrachtet. Auch hier sind, unter Berücksichtigung der normalen Reifung des fetalen ANS, die Messungen in die Subkohorten < 32. SSW und \geq 32. SSW unterteilt worden. Weiterhin ist auch der Unterschied zwischen beiden Kohorten über den gesamten untersuchten Schwangerschaftszeitraum dargestellt.

Die fetale mittlere Herzfrequenz bildet die Grundlage für Betrachtung der Herzfrequenzvariabilität. Unterschiede in den HRV – Parametern können auf Unterschieden in der fetalen Herzfrequenz beruhen. Um die Parameter entsprechend beurteilen zu können, wurde zunächst der Gruppenvergleich bezüglich der Herzfrequenz durchgeführt. Hier zeigen sich weder < 32. SSW, noch \geq 32. SSW oder im Gesamtquerschnitt signifikante Unterschiede zwischen Normal- und Diabetesgruppe (Vgl. Tabelle 10).

Tab. 10: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich der mittleren fetalen Herzfrequenz, angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung in [bpm]

	Normalgruppe	Diabetesgruppe	p
< 32. SSW <i>n=167 vs. n=10</i>	142,332 \pm 6,91	145,901 \pm 5,97	0,186
\geq 32. SSW <i>n=243 vs. n=34</i>	139,477 \pm 7,02	140,839 \pm 7,12	0,291
27. – 41. SSW <i>n=409 vs. n=44</i>	140,652 \pm 7,02	141,827 \pm 7,09	0,293

5.4.1 HRV – Parameter im Zeitbereich

Der Zeitbereich der HRV – Parameter umfasst die parasymphatisch betonten Werte RMSSD und pNN5 und die sympathisch modulierten Kenngrößen SDNN und Actamp20, wie sie in Kapitel 2.4.3.1 bereits näher erklärt wurden.

Vor der 32. SSW zeigen sich keine Unterschiede zwischen den HRV – Parametern der Diabetes- und der Normalkohorte.

Ab der 32. SSW ist die parasympathisch modulierte RMSSD im Kollektiv der diabetischen Kinder tendenziell höher als im Normalkollektiv. Die sympathisch modulierten Parameter zeigen sich unbeeinflusst.

Betrachtet man alle Messungen unabhängig vom Gestationsalter, zeigen sich, ähnlich den Ergebnissen ab der 32. SSW, signifikante Unterschiede bei der RMSSD.

Tab. 11: Vergleich der HRV – Parameter der Zeit zwischen beiden Untersuchungsgruppen, signifikante Unterschiede mit ↑↑ gekennzeichnet, Trend ($p < 0,1$) mit ↑, kein Unterschied mit =.

	SDNN	Actamp20	RMSSD	pNN5
<i>Diabetesgruppe vs. Normalgruppe</i>				
<i>< 32. SSW</i>				
Querschnitt <i>n=10 vs. n=167</i>	=	=	=	=
p	0,195	0,248	0,157	0,508
<i>≥ 32. SSW</i>				
Querschnitt <i>n=34 vs. n=243</i>	=	=	↑	=
p-Wert	0,472	0,233	0,056	0,982
<i>27. – 41. SSW</i>				
Querschnitt <i>n=44 vs. n=409</i>	=	=	↑↑	=
p	0,394	0,808	0,003	0,125

In Tabelle 11 wird mittels Pfeilen dargestellt, wie sich der Parameter in der Diabeteskohorte gegenüber dem Normalkollektiv verhält. In Abbildung 8 sind grafisch die Unterschiede von der RMSSD zwischen beiden Kohorten in den Gestationsalteruntergruppen dargestellt.

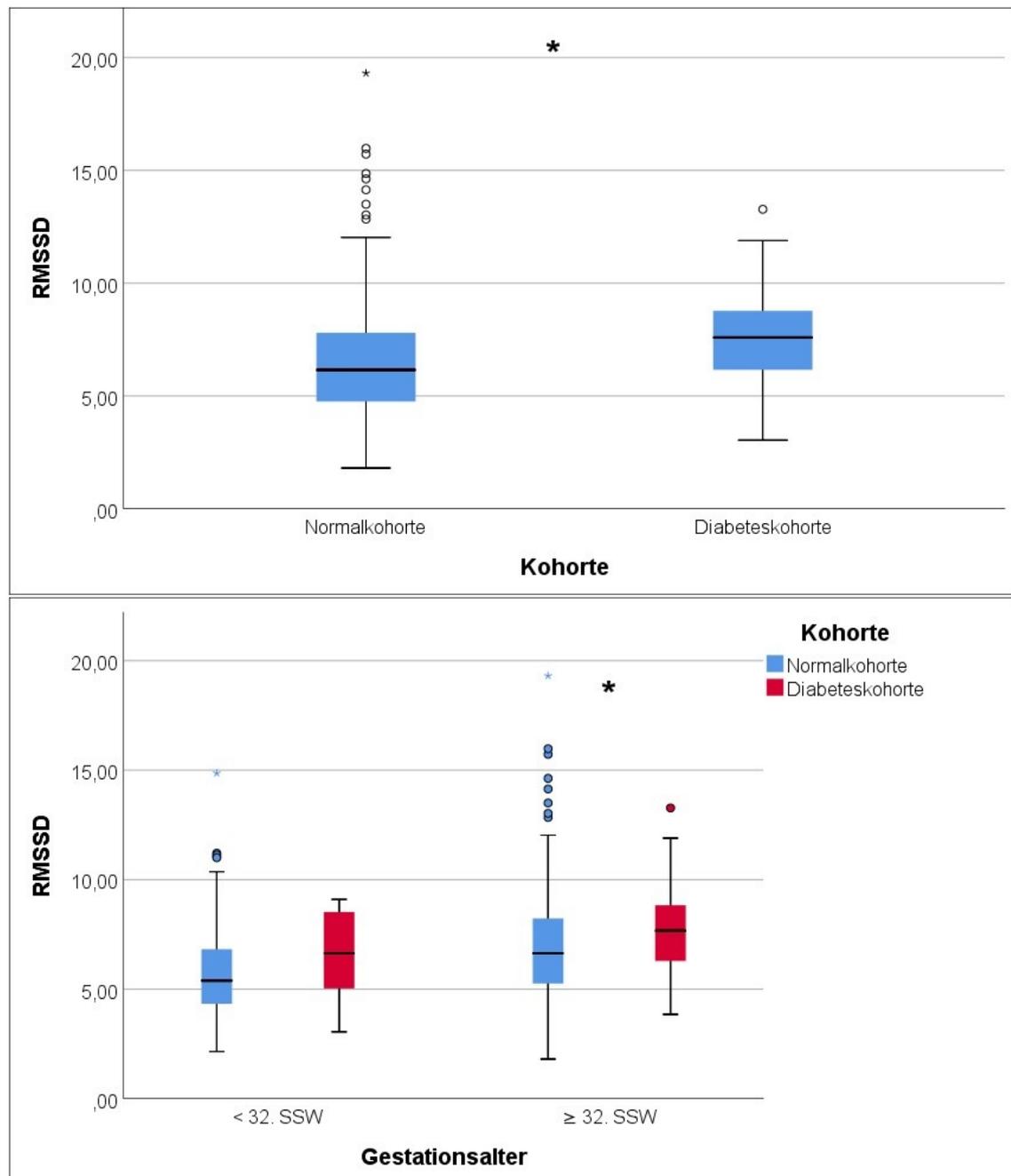


Abb. 8: Boxplots von RMSSD von beiden Untersuchungsgruppen im gesamten Untersuchungszeitraum (oben) sowie <32. SSW und ≥32. SSW (unten) - signifikante Unterschiede mittels * gekennzeichnet.

5.4.2 HRV – Parameter im Frequenzbereich

Die hier in Tabelle 12 betrachteten Frequenzparameter VLF, LF und HF wurden vor den statistischen Betrachtungen logarithmiert und bereits in Kapitel 2.4.3.2 näher erläutert.

Tab. 12: Vergleich der HRV - Parameter der Frequenz zwischen beiden Untersuchungsgruppen, signifikante Unterschiede mit $\uparrow\uparrow$ gekennzeichnet, Trend ($p < 0,1$) mit \uparrow , kein Unterschied mit $=$.

	VLF	LF	HF
<i>Diabetesgruppe vs. Normalgruppe</i>			
<i>< 32. SSW</i>			
Querschnitt <i>n=10 vs. n=167</i>	=	=	=
p	0,168	0,734	0,184
<i>≥ 32. SSW</i>			
Querschnitt <i>n=34 vs. n=243</i>	=	=	$\uparrow\uparrow$
p	0,537	0,640	0,039
<i>27. – 41. SSW</i>			
Querschnitt <i>n=44 vs. n=409</i>	=	=	$\uparrow\uparrow$
p	0,377	0,714	0,003

Unter der Betrachtung von VLF und LF sind in den untersuchten Abschnitten keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetes- und Normalkollektiv darstellbar.

Die HF zeigt ab der 32. SSW signifikant höhere Werte bei Kindern diabetischer Mütter. Dies ist so auch im gesamten Untersuchungszeitraum deutlich verändert, wie in Abbildung 9 ersichtlich wird.

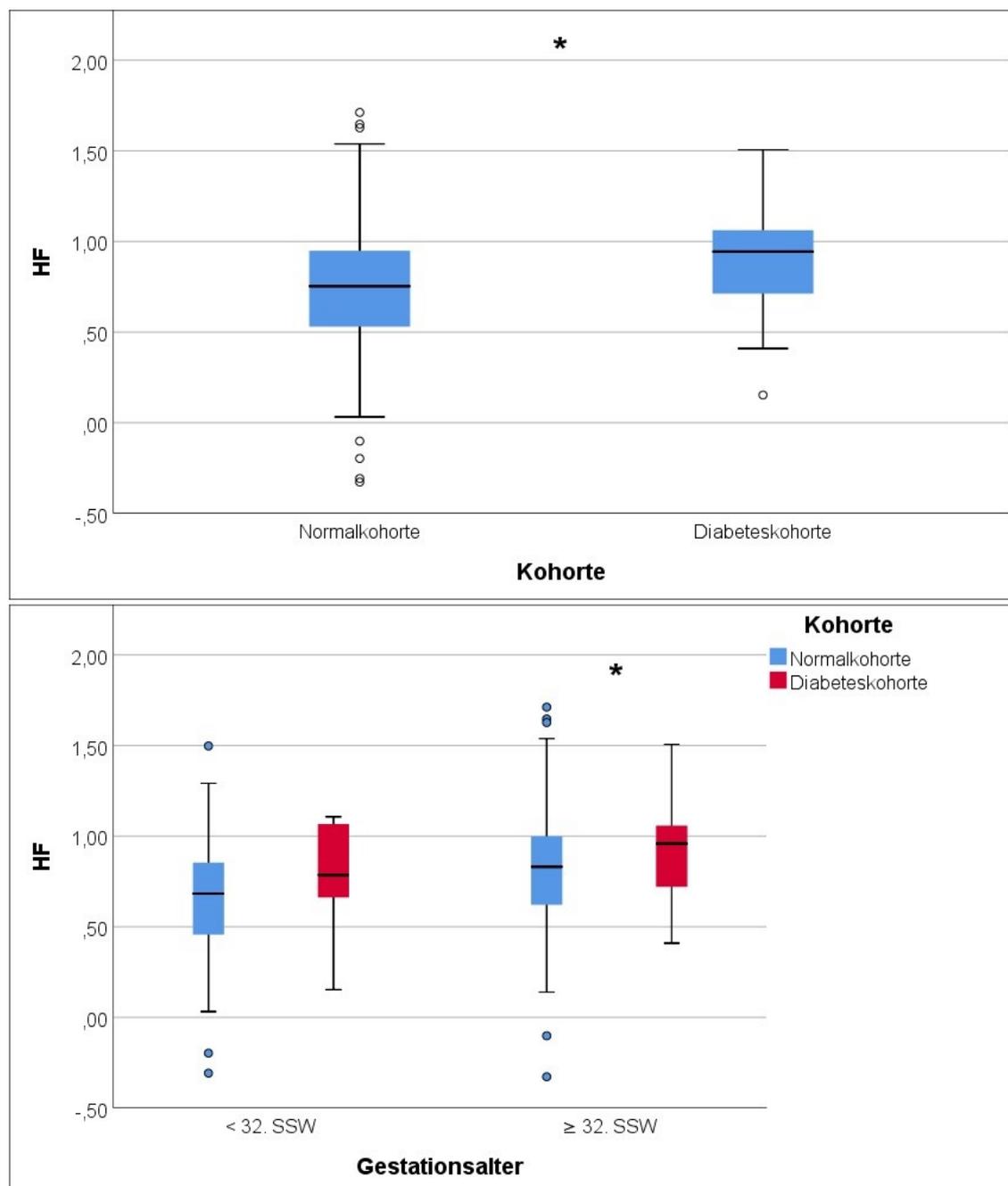


Abb. 9: Boxplots von HF von beiden Untersuchungsgruppen im gesamten Untersuchungszeitraum (oben) sowie < 32.SSW und ≥ 32.SSW (unten) - signifikante Unterschiede mittels * gekennzeichnet.

5.5 Einfluss von fetaler Bewegung und maternaler Blutzuckereinstellung auf das fetale autonome Nervensystem

In Abhängigkeit von den bekannten Einwirkungen des Gestationsalters auf die fetale autonome Reifung sollen folgend die Einflüsse von fetaler Bewegungsaktivität, maternaler Stoffwechselsituation und der Wechselwirkung von Bewegung und Zucker dargestellt werden.

Betrachtet werden hierbei die bereits vorgestellten HRV – Parameter SDNN, Actamp20, RMSSD, pNN5, VLF und HF, sowie die fetale mittlere Herzfrequenz mfHR (engl. mean fetal heart rate).

5.5.1 Normalkohorte

Im Normalkollektiv finden sich verschiedene HRV – Parameter, die durch die fetale Bewegungsaktivität beeinflusst werden und positiv mit ihr korrelieren. Eine deutliche Korrelation weisen die Parameter SDNN, Actamp20 und VLF auf.

Die Parameter RMSSD, pNN5 und HF werden nicht durch die fetale Bewegungsaktivität beeinflusst.

Diese Einflüsse lassen sich sowohl in Querschnittsbetrachtungen, als auch unter Berücksichtigung intraindividuelle Einflüsse mittels GEE nachweisen (Vgl. Tabelle 13).

Tab. 13: Einfluss der fetalen Bewegungsaktivität auf HRV – Parameter, Querschnittsanalyse mittels partieller Korrelation (obere 2 Zeilen), Längsschnittanalyse mittels verallgemeinerter Schätzgleichung (untere 2 Zeilen).

	mfHR	SDNN	Actamp20	RMSSD	pNN5	VLF	HF
<i>Querschnitt</i> <i>n=485</i>							
r	0,079	0,194	0,190	-0,051	-0,079	0,097	-0,060
p	0,082	0,000	0,000	0,264	0,085	0,033	0,188
<i>Längs-</i> <i>schnitt</i> <i>n=485</i>							
RkB	-0,005	0,277	0,282	0,035	0,039	0,183	0,028
p	0,897	0,000	0,000	0,302	0,294	0,000	0,432

5.5.2 Diabeteskohorte

In der Kohorte der Diabetikerinnen konnten die Auswirkungen von fetaler Bewegungsaktivität, maternaler Stoffwechselsituation und der Wechselwirkung beider Faktoren auf die HRV – Parameter untersucht werden.

Dabei zeigt sich, dass die Bewegung, analog zu den Ergebnissen in der Normalkohorte, vor allem Einfluss auf die Parameter SDNN und Actamp20 hat. Neben der mfHR zeigen sich auch RMSSD, pNN5 und HF unbeeinflusst von der fetalen Bewegungsaktivität. Unter Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeiten in der Längsschnittauswertung lässt sich auch ein konsistenter Einfluss der Bewegung auf den sympathisch modulierten Frequenzparameter VLF nachweisen.

Die mütterliche Stoffwechselsituation wird durch die Parameter MBG und MBGpp dargestellt. Die Verläufe von mittlerer und mittlerer postprandialer Blutglukose

zeigen keinen Einfluss auf die HRV – Parameter mit Ausnahme der positiven Korrelation zwischen MBGpp und dem Frequenzparameter VLF.

Berücksichtigt man den Fakt, dass die maternalen Zuckerwerte innerhalb einer Patientin kaum Schwankungen im Schwangerschaftsverlauf zeigen, interindividuell aber größere Unterschiede vorliegen, zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Die Korrelation zwischen mütterlicher postprandialer Blutglukose und den Parametern SDNN und Actamp20 wird deutlicher. Diese Korrelationen sind jeweils positiv.

Bei Betrachtung der Wechselwirkung von Bewegungsindex und Zuckerkomponenten und deren Einfluss auf die HRV – Parameter verstärken sich die Korrelation, die bereits durch die Bewegung alleine nachweisbar sind. Es zeigen sich also Auswirkungen auf die Parameter SDNN, Actamp20. Die Korrelationskoeffizienten in den Querschnittsanalysen zeigen bei Untersuchung der Interaktionsterme höhere Werte als bei alleiniger Betrachtung des Bewegungseinflusses.

In den Längsschnittanalysen sind auch für die Interaktionsterme Signifikanzen für die SDNN und teilweise für die Actamp20 nachweisbar, allerdings nicht so hochsignifikant wie der alleinige Bewegungseinfluss. Weiterhin zeigt sich in den Analysen unter Berücksichtigung intraindividuelle Einflüsse auch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Wechselwirkungsterm BI*MBGpp und dem vagal modulierten Parameter pNN5. Dabei stellen sich bei höheren Werten des Interaktionsterms niedrigere Werte des HRV – Parameters dar.

Die beschriebenen Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tab. 14: Einfluss von Bewegung, Zucker und Wechselwirkung von Bewegung und Zucker auf HRV – Parameter, BI-Analysen n=44, MBG-Analysen n=36, MBGpp-Analysen n=30

	mfHR		SDNN		Actamp20		RMSSD		pNN5		VLF		HF	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>Querschnitt</i>														
BI	0,274	0,076	0,386	0,011	0,375	0,013	-0,116	0,458	-0,236	0,127	0,241	0,120	-0,099	0,528
MBG	-0,201	0,247	0,306	0,074	0,204	0,239	0,145	0,407	0,136	0,436	0,259	0,132	0,129	0,459
BI*MBG	-0,053	0,761	0,399	0,018	0,402	0,017	-0,027	0,879	-0,047	0,790	0,031	0,860	-0,055	0,755
MBGpp	-0,255	0,182	0,317	0,094	0,179	0,352	0,122	0,527	0,097	0,616	0,374	0,046	0,099	0,608
BI*MBGpp	0,109	0,572	0,360	0,055	0,400	0,032	-0,088	0,650	-0,215	0,263	-0,011	0,954	-0,104	0,592
	RkB	p	RkB	p	RkB	p	RkB	p	RkB	p	RkB	p	RkB	p
<i>Längsschnitt</i>														
BI	0,160	0,212	0,490	0,000	0,553	0,000	0,104	0,050	0,012	0,866	0,205	0,000	0,040	0,470
BI	0,148	0,148	0,500	0,000	0,547	0,000	0,100	0,160	0,019	0,852	0,178	0,003	-0,083	0,423
MBG	-0,061	0,629	0,185	0,121	0,112	0,359	0,022	0,881	0,083	0,596	0,047	0,666	0,058	0,721
BI	0,217	0,147	0,446	0,000	0,459	0,000	0,112	0,063	0,020	0,839	0,169	0,005	0,150	0,052
MBG	-0,046	0,722	0,159	0,182	0,100	0,378	0,027	0,854	0,082	0,619	0,045	0,676	0,039	0,816
BI*MBG	-0,125	0,212	0,231	0,026	0,272	0,035	-0,090	0,239	-0,047	0,454	0,019	0,557	-0,107	0,085
BI	0,256	0,171	0,488	0,000	0,609	0,000	0,018	0,836	-0,043	0,725	0,223	0,002	-0,246	0,059
MBGpp	-0,107	0,505	0,335	0,006	0,271	0,014	-0,106	0,494	-0,042	0,812	0,159	0,272	-0,089	0,643
BI	0,243	0,187	0,375	0,000	0,457	0,000	0,022	0,786	-0,033	0,752	0,226	0,003	-0,225	0,130
MBGpp	-0,098	0,486	0,339	0,009	0,282	0,016	-0,113	0,459	-0,053	0,763	0,152	0,269	-0,079	0,660
BI*MBGpp	0,193	0,304	0,302	0,025	0,264	0,138	-0,088	0,355	-0,195	0,016	-0,071	0,313	-0,072	0,664

6 Diskussion

6.1 Charakterisierung der Untersuchungsgruppen

Als GDM wird eine Glukosetoleranzstörung beschrieben, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Durch eine verminderte Insulinsensitivität des mütterlichen Gewebes kommt es zu hyperglykämischen Stoffwechselsituationen, die sich so auch auf das Kind übertragen. Die Rate an Schwangerschaften, die durch diese Stoffwechselstörung kompliziert werden, steigt. Demzufolge steigt auch die Rate an Kindern, die bereits intrauterin hohen Glukosekonzentrationen ausgesetzt sind und durch diese beeinflusst werden.

Einen Risikofaktor für die Ausbildung eines GDM stellt ein hohes mütterliches Gewicht, bzw. ein hoher mütterlicher BMI vor der Schwangerschaftsbeginn dar (DGG 2018). Dieser Einfluss ist auch in den hier erhobenen mütterlichen Werten nachweisbar. Im Vergleich zwischen stoffwechselgesunden und diabetischen Müttern wird deutlich, dass die Frauen, die im Schwangerschaftsverlauf einen GDM entwickelt haben, vor Schwangerschaftsbeginn ein höheres Gewicht hatten, als die Probandinnen der Normalkohorte. Bei gleichen Werten maternaler Größe spiegeln sich diese höheren Werte auch bei Betrachtung des BMIs wider.

Als Folge einer diabetischen Schwangerschaft gilt, dass die Nachkommen zu höheren Geburtsgewichten neigen. Übertrifft das Gewicht bei Geburt 4000 g, so wird das Kind als makrosom bezeichnet. Liegen die Gewichtswerte über der 90. Perzentile gilt das Kind als LGA (Hansmann 2004). Diese Entwicklung erklärt sich pathophysiologisch durch die diaplazentare Übertragung der erhöhten mütterlichen Blutglukosekonzentrationen auf den Fetus (Weyerstahl 2013). Dadurch liegen auch im fetalen Blut pathologisch erhöhte Zuckerkonzentrationen vor, die das fetale Pankreas stimulieren vermehrt Insulin auszuschütten und die Leber anregen vermehrt IGF zu produzieren (Eppinger 2013). Insulin wirkt im fetalen Organismus als Wachstumsstimulator auf fetales Fettgewebe, Skelett- und Herzmuskulatur (Simmons 2005).

In den untersuchten Kohorten lassen sich keine Unterschiede bei Betrachtungen von Geburtsgewicht, -größe oder Kopfumfang der Kinder feststellen. In beiden Untersuchungsgruppen finden sich einige Neugeborene, die als LGA eingestuft wurden, zwischen den Gruppen zeigen sich hier jedoch keine Unterschiede. Dieses Ergebnis lässt sich vor allem auf die gute Einstellung des mütterlichen Diabetes bei den Patientinnen mit GDM zurückzuführen. Unter diätetischer, bzw. insulinärer Therapie können die Folgen des GDM vermindert und einer makrosomen kindlichen Gewichtsentwicklung entgegengewirkt werden (Moses und Griffiths 1995, Lauszus et al. 1999).

Postpartal zeigen sich bei Kindern diabetischer Mütter häufiger Anpassungsstörungen, die durch Atemstörungen, Hypoglykämien, Elektrolytstörungen und Hyperbilirubinämien gekennzeichnet sein können (Hay 2012, GNPI 2017). Um das Neugeborene nach der Geburt einzuschätzen, ist klinisch der APGAR-Score in Gebrauch. Dieser gibt Auskunft über die fetale Umstellung und das kindliche Wohlergehen nach dem Verlassen des Mutterleibs. Der Score wird dabei eine, fünf und zehn Minuten nach Geburt erfasst (Apgar 1953, Roos et al. 2010). Weiterhin wird der pH-Wert der Nabelschnurarterie bestimmt, um fetale Azidosen frühzeitig zu erkennen. Diese Werte werden routinemäßig nach jeder Geburt bestimmt und im Studienverlauf erhoben. In den untersuchten Kohorten zeigen sich hinsichtlich des klinischen Outcomes keine Unterschiede zwischen den Kindern diabetischer und stoffwechselgesunder Mütter. Diese gute postpartale Anpassung ist wiederum auf die therapeutischen Interventionen und die gute pränatale Diabeseinstellung zurückzuführen.

Lebensstilmaßnahmen und falls nötig die insulinäre Behandlung der Patientinnen zeigen sich in dem untersuchten Kollektiv erfolgreich. Die diabetischen Komplikationen, wie eine diabetische Fetopathie, konnten vermindert werden. Einige Kinder diabetischer Mütter zeigten trotz allem Geburtsgewichte über der 90. Perzentile. Insgesamt lässt sich jedoch im Gruppenvergleich kein Unterschied in den kindlichen Daten feststellen.

Die fetale Zustandsklassifikation dient der Unterteilung fetaler Verhaltensmuster in Abhängigkeit von Bewegungshäufigkeiten, Herzfrequenzmustern und Augenbewegungen. Dabei lassen sich die Zustände 1F bis 4F ab der 32. SSW unterscheiden. Vor der 32. SSW ist lediglich eine Einteilung in ruhige (1F) und aktive (2F) Muster möglich (Nijhuis et al. 1982).

Der häufigste fetale Zustand ist der aktive Schlaf, 2F. Dies lässt sich in beiden Untersuchungskohorten so bestätigen. Unterschiede zwischen den Kohorten bestehen hinsichtlich des längeren Verbleibs der Kinder diabetischer Mütter im State 4F. Dieser Zustand ist gekennzeichnet durch kontinuierliche Bewegungen und ein Herzfrequenzmuster, bei dem vor allem langandauernde Akzelerationen und eine hohe Herzfrequenz kennzeichnend sind. Dementsprechend stellen sich Feten diabetischer Mütter vermehrt sehr aktiv dar.

Fetale Bewegungen gelten als Zeichen für kindliches Wohlergehen und Gesundheit. Reduzierte Kindsbewegungen sind mit einer erhöhten fetalen Mortalität assoziiert (Manning et al. 1979, Froen 2004). Um die kindliche Aktivität zu quantifizieren, können einerseits die mütterlicher Wahrnehmung, oder als Goldstandard die bildliche Darstellung mittels Ultraschall beschrieben werden (de Vries et al. 1982). In den dargestellten Untersuchungen wurde die fetale Bewegungsaktivität aus magnetkardiographischen Signalen analysiert und quantifiziert (Schmidt et al. 2014).

Kinder diabetischer und stoffwechselgesunder Mütter zeigen einen gleichen Anteil an Bewegungsaktivität in den untersuchten Messungen im 2F – Zustand. Demzufolge zeigt der mütterliche Diabetes keinen Einfluss auf die kindliche Bewegungsaktivität und dementsprechend auch nicht auf das fetale Wohlergehen, welches mit Bewegungen assoziiert wird. Kinder diabetischer Mütter stellten sich in diesen Untersuchungen allerdings häufiger im aktiven Zustand 4F vor. Eine Beziehung zwischen erhöhten maternalen Zuckerwerten und dem kindlichen Verhaltenszustand konnte bisher nicht nachgewiesen und auch in dieser Studie nicht direkt untersucht werden.

6.2 Einflussfaktoren auf kindliches Geburtsgewicht

Die Fidgety – Hypothese postuliert, dass aktive Kinder diabetischer Mütter durch eine erhöhte Bewegungsaktivität einer makrosomen Gewichtsentwicklung entgegenwirken können. Gleichzeitig zeigen inaktive Kinder eine Tendenz zu erhöhten Geburtsgewichten. Zisser et al. konnten diese Hypothese an einem Kollektiv diabetischer Mütter aufstellen und haben eine negative Korrelation zwischen fetaler Bewegungsaktivität und Geburtsgewicht feststellen können (Zisser et al. 2006).

Es galt in dieser Arbeit herauszufinden, welchen Einfluss die fetale Bewegungsaktivität auf das Geburtsgewicht in der Normalkohorte hat und ob eine ähnliche Beziehung zwischen Bewegungsaktivität und Geburtsgewicht bei Kindern diabetischer Mütter darstellbar ist.

In diesen Analysen zeigte sich in der Normalkohorte ein Einfluss der fetalen Bewegungsaktivität auf das kindliche Geburtsgewicht. Je höher die fetale Bewegungsaktivität, desto schwerer waren die Kinder bei Geburt. Dieser Effekt lässt sich innerhalb der Querschnittsanalysen nur in den Untersuchungen nach der 32. SSW nachweisen. Bei Betrachtung der longitudinalen Daten zeigt sich die positive Korrelation ebenfalls signifikant. Allerdings fanden sich in beiden Analysen nur geringe Effektgrößen. Demzufolge ist die fetale Bewegungsaktivität als Einflussgröße in der Ausbildung des kindlichen Geburtsgewichtes im Normalkollektiv zwar nachweisbar, aber aufgrund der kleinen Effektstärke wahrscheinlich zu vernachlässigen.

In der untersuchten Diabeteskohorte ist dieser Einfluss nicht ausgeprägt. Sowohl in den Querschnitts-, als auch in den Längsschnittauswertungen können keine signifikanten Einflüsse der Bewegung auf das Geburtsgewicht dargestellt werden.

Die maternale Blutzuckereinstellung beeinflusst bei Kindern diabetischer Mütter den klinischen Endpunkt Geburtsgewicht. Je höher die mütterlichen Zuckerwerte,

spricht je schlechter eingestellt der GDM, desto höher ist das Risiko der makrosomen Kindesentwicklung (Snyder et al. 1994, Lauszus et al. 1999).

In den statistischen Analysen der Diabeteskohorte wurden dementsprechend die statistischen Modelle um den Zuckerfaktor der MBG, bzw. der MBGpp erweitert. Hier lässt sich der beschriebene Glukoseeinfluss jeweils in den Querschnittsanalysen insgesamt und bei der MBG ab der 32. SSW, sowie in den Längsschnittanalysen nachweisen. Vor der 32. SSW lässt sich noch kein Einfluss der maternalen MBG auf das Geburtsgewicht darstellen. Dies kann einerseits darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Kohorte nur eine geringe Stichprobengröße von zehn Messungen einging. Andererseits findet ein Großteil der fetalen Gewichtszunahme erst in der zweiten Hälfte des dritten Trimesters statt und zeigt sich dementsprechend erst ab der 32. SSW beeinflusst (Moore et al. 2013).

Um eine mögliche Kompensation des Zuckereinflusses auf das Geburtsgewicht durch die fetale Bewegungsaktivität darzustellen, wurde das statistische Modell um den Interaktionsterm von $BI \cdot MBG/MBGpp$ erweitert. Zisser et al. haben einen solchen Kompensationseffekt postuliert. In den dargestellten Tabellen zeigen sich die Interaktionsterme weder in den Querschnitts- noch in den Längsschnittanalysen signifikant auf das Geburtsgewicht. Dies lässt sich wie folgt interpretieren. Ein hoher Zuckerwert hat ein hohes kindliches Gewicht zur Folge. Liegen allerdings gleichzeitig hohe fetale Bewegungsaktivitäten vor, kann dieser Einfluss nicht mehr abgebildet werden. Gleichzeitig hohe Zucker- und Bewegungsparameter zeigen keinen Effekt auf das kindliche Geburtsgewicht. Dies bedeutet, dass ein aktiver Fetus durch erhöhte Bewegungsaktivitäten dem mütterlichen Zuckereinfluss entgegenwirken kann.

Bei der Behandlung diabetischer Mütter stellt sich nicht selten die Frage, warum die Kinder verschiedener Mütter, bei gleicher maternaler Stoffwechseleinstellung, einerseits makrosom werden, andererseits normalgewichtig zur Welt kommen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die Gruppe normalgewichtiger Kinder durch erhöhte Bewegungsaktivitäten den GDM – Einfluss besser minimieren kann. Die makrosome Gruppe zeigt sich wahrscheinlich eher inaktiv und kann so den erhöhten Zuckerwerten weniger entgegensetzen.

6.3 HRV – Parameter im Vergleich beider Untersuchungsgruppen

Die Reifung des fetalen ANS lässt sich über die Aufzeichnung der HRV – Parameter abschätzen. Als Datengrundlage dienen magnetkardiographische Aufzeichnungen, die eine zeitlich hochauflösende Darstellung der fetalen Herzschläge ermöglichen. Aus diesen NN – Intervallfolgen lassen sich die HRV – Parameter berechnen. Bisher konnten verschiedene Studien die normale Reifung des fetalen ANS abbilden. Im Vergleich dazu zeigen Kinder, die unter einer intrauterinen Wachstumsretardierung leiden, deutliche Veränderungen gegenüber dem Normalkollektiv. Es wird eine retardierte Entwicklung des ANS beschrieben bei gleichzeitig erhöhten sympathischen HRV – Parametern (Schneider et al. 2010). Ähnlich dazu konnten Fehlert et al. zeigen, dass Kinder diabetischer Mütter bei metabolischem Stress eines OGTT mit erhöhten sympathischen Werten im Vergleich zu Kindern stoffwechselgesunder Mütter bei gleicher Zuckeringestion reagieren (Fehlert et al. 2017).

In den statistischen Analysen dieser Arbeit wurden HRV – Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich ausgewählt. Aus dem Zeitbereich gehen die hauptsächlich sympathisch modulierten Parameter SDNN und Actamp20 und die parasympathisch dominierten Schätzer RMSSD und pNN5 ein. Im Bereich der Frequenzanalysen werden VLF als sympathisch bedingter Parameter, LF als sympathisch und parasympathisch moduliertes Frequenzband und HF als vor allem vagal dominierter Wert untersucht. Auf Grundlage der von Fehlert et al. dargestellten Analysen wird vermutet, dass sich eine sympathische Dominanz bei Kindern diabetischer Mütter zeigen wird. Unter Berücksichtigung der Reifung des fetalen ANS wurden die gruppenvergleichenden Analysen sowohl vor, als auch nach der 32. SSW und im Gesamtquerschnitt untersucht.

Da Unterschiede der HRV – Parameter auf Unterschieden der mittleren fetalen Herzfrequenz beruhen können, wurde dieser Parameter untersucht. Hier zeigt sich zwischen beiden Untersuchungskohorten kein Unterschied, sodass Veränderungen der HRV – Parameter zwischen den Gruppen nicht auch die mfHR zurückzuführen sind. Zusätzlich verändern sich die HRV-Parameter entsprechend der Reifung des fetalen ANS im Schwangerschaftsverlauf, daher wurde bei der

Einteilung der untersuchten Kohorten auf gleiche Gestationsaltersverteilungen geachtet.

Im Vergleich zu den Feten stoffwechselgesunder Mütter zeigen Kinder diabetischer Mütter im Gesamtquerschnitt signifikant höhere parasymphatisch modulierte HRV – Parameter. Zwischen 26. und 32. SSW fanden sich in den Kohorten keine Unterschiede. Nach der 32. SSW und im gesamten untersuchten Zeitraum sind vor allem parasymphatisch modulierte Parameter, wie RMSSD und HF, im Diabeteskollektiv erhöht.

Die Ergebnisse von Fehlert et al., die sympathische Prädominanzen aufwiesen, konnten so in dem untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden (Fehlert et al. 2017). Es lassen sich tendenziell höhere Werte der vagal bedingten Parameter in dieser Stichprobe darstellen. Bei Studien mit Erwachsenen zeigen sich nach Insulingabe höhere vagale Aktivitäten (Heni et al. 2014). Kinder diabetischer Mütter reagieren auf die erhöhten Glukosekonzentrationen mit einer vermehrten Sezernierung von Insulin. Damit könnten die fetal höheren Insulinwerte bei Kindern diabetischer Mütter die erhöhten vagalen Parameter im Vergleich zum Normalkollektiv erklären. Weiterhin wird postpartal bei Nahrungsaufnahme eine Insulinsekretion angestoßen. Die Verdauung und Verstoffwechslung aufgenommener Nährstoffe sind parasymphatisch dominierte Vorgänge (Speckmann 2013). Dementsprechend ist auch bekannt, dass die Insulinsekretion zu geringen Teilen auch durch vagale Stimuli bedingt ist (Daniel und Henderson 1967, Bergman und Miller 1973). Diese Theorie kann auch auf die erhöhten Werte nach der 32. SSW angewandt werden.

Insgesamt lässt sich in dem untersuchten Kollektiv nur ein geringer Einfluss des GDM auf die Reifung des fetalen ANS feststellen. Veränderungen in der Entwicklung des ANS können zu Fehlprogrammierungen des Hypothalamus führen und so veränderte Sollwerte für die autonomen Nervenbahnen prägen. Diese Veränderungen, die als perinatale Programmierungen beschrieben werden, könnten das erhöhte Risiko von Kindern diabetischer Mütter an kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen zu leiden, erklären.

6.4 Einflussfaktoren auf das fetale autonome Nervensystem

Fetale Bewegungen gelten als eines der kennzeichnenden Merkmale der fetalen Zustände. Zwischen den fetalen Zuständen sind HRV – Unterschiede nachweisbar (Brandle et al. 2015). Diese HRV – Unterschiede lassen sich möglicherweise auf fetale Bewegungen zurückführen. Dementsprechend wurde in diesen Analysen der Einfluss fetaler Bewegungen auf die Parameter SDNN, Actamp20, RMSSD, pNN5, VLF und HF, sowie auf die mittlere fetale Herzfrequenz bei Kindern diabetischer und nichtdiabetischer Mütter untersucht. Da die HRV – Parameter auch durch die voranschreitende Schwangerschaft beeinflusst und verändert werden, wurde das zur Messung vorliegende Gestationsalter in den Analysen berücksichtigt.

In der Normalkohorte zeigen sich positive Korrelationen zwischen der fetalen Bewegungsaktivität und den sympathisch bedingten Parametern SDNN, Actamp20 und VLF. Dies entspricht den physiologischen Grundlagen. Eine höhere Bewegungsaktivität geht mit einer erhöhten sympathischen Aktivität einher. Die vagalen Parameter zeigen sich in diesen Analysen sowohl in den Querschnittsbetrachtungen, als auch unter Berücksichtigung der intraindividuellen Auswirkungen, unbeeinflusst.

In der Diabeteskohorte zeigen sich, analog zur Normalkohorte, signifikant positive Korrelationen zwischen der fetalen Bewegungsaktivität und SDNN sowie Actamp20. In den Querschnittsanalysen zeigt sich die VLF nicht beeinflusst, in den longitudinalen Analysen ist dies jedoch nachweisbar.

Neben dem Bewegungseinfluss wurde auch der Einfluss der mütterlichen Stoffwechseleinstellung über die MBG und MBGpp auf die HRV – Parameter untersucht. Da bei den HRV – Parametern von Kindern diabetischer Mütter signifikante Unterschiede zum Normalkollektiv feststellbar waren, gilt es zu untersuchen inwiefern allein die Zuckerparameter die HRV – Werte beeinflussen.

In den Querschnittsanalysen ist kein direkter Zusammenhang zwischen mütterlicher Blutzuckereinstellung und den fetaler HRV feststellbar. Allerdings zeigt sich

der Interaktionsterm aus Bewegung und Zucker signifikant auf die Parameter SDNN und Actamp20. Im Vergleich zu den Korrelationen zwischen Bewegungsaktivität und diesen Parametern sind die Korrelationswerte der signifikanten Zusammenhänge zwischen Wechselwirkung und SDNN und Actamp20 höher. Eine mögliche Erklärung für die stärkere Korrelation des Interaktionsterms und der beschriebenen HRV – Parameter ist, dass die Berücksichtigung von fetaler Bewegungsaktivität und mütterlicher Blutzuckereinstellung die aktuellen intrauterinen Zusammenhänge genauer erklären und sich damit die HRV – Parameter besser vorhersagen lassen.

Auch unter Berücksichtigung intraindividuelle Einflüsse in den longitudinalen Analysen zeigt sich der Bewegungseinfluss auf die sympathisch bedingten Parameter SDNN, Actamp20 und VLF, analog zur Normalkohorte. Zusätzlich wurde das Modell um den Zuckerwert (MBG/MBGpp) erweitert. Hier zeigt sich, dass die MBG keinen Einfluss auf die HRV – Parameter zeigen. Die nach der Nahrungsaufnahme bestimmten Werte zeigen positive Korrelationen zu SDNN und Actamp20. Dieses Ergebnis ist mit den Analysen von Fehlert et al. konform. Dabei wurde nach Ingestion von 75 g Glukose in einem OGTT erhöhte sympathisch bedingte Parameter nachgewiesen (Fehlert et al. 2017). Dies könnte eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen der postprandialen Blutglukose und den sympathisch modulierten Parametern SDNN und Actamp20 darstellen. Allerdings wurde in dieser Arbeit der direkte zeitliche Zusammenhang zwischen mütterlicher Blutzuckerkonzentration und fetalen HRV- und Bewegungsdaten nicht untersucht, sondern nur der Einfluss der durchschnittlichen maternalen Stoffwechseleinstellung betrachtet.

Im Folgenden wurden die Modelle um den Interaktionsterm aus Bewegung und Zucker erweitert. Unter Einfluss der MBG zeigen sich analog zu der alleinigen Bewegungsbetrachtung Korrelationen zu SDNN und Actamp20, jedoch nicht zum Frequenzband VLF. Unter Rücksichtnahme der postprandialen Zuckerwerte zeigen sich eine positive Korrelation zu der SDNN und ein negativer Zusammenhang zu dem parasympathisch bedingten Parameter pNN5. Daher scheinen bei

gleichzeitig erhöhten Bewegungs- und Zuckerwerten sympathische Einflüsse induziert und vagale gehemmt.

Entsprechende Zusammenhänge zwischen erhöhten maternalen Blutzuckerwerten und fetal sympathisch bedingten Parametern lassen sich nicht auf eine vermehrte fetale Bewegung zurückführen. In der untersuchten Kohorte besteht, wie unter 5.2 dargestellt, keine Korrelation zwischen erhöhten maternalen Blutzuckerkonzentrationen und fetaler Bewegungsaktivität, wie auch in Voruntersuchungen gezeigt werden konnte (Holden et al. 1984). Die erhöhten sympathisch bedingten HRV – Parameter sind folglich nicht auf eine postprandiale fetale Bewegungsstimulation zurückzuführen.

6.5 Methodenkritik

Die fMKG stellt als elektrophysiologisches Verfahren eine Methode zur zeitlich hochauflösenden Aufzeichnung der fetalen Herzschlagreihe dar. Diese genaue Aufzeichnung der RR – Intervalle ermöglicht die Berechnung der HRV – Parameter. Weiterhin lässt sich aus den aufgezeichneten räumlichen Signalveränderungen auch die fetale Bewegungsaktivität berechnen (Schmidt et al. 2014, Schmidt et al. 2019). Die fMKG wird bisher vor allem bei Fragestellungen zu fetalen Tachyarrhythmien und in einigen Studienzentren zu Forschungszwecken eingesetzt. Aufgrund der sehr kleinen magnetischen Feldstärke des kindlichen Herzens ist die Aufzeichnung sehr störanfällig. Sämtliche metallische Gegenstände, Tattoos, Schmuck oder auch medizinische Implantate können zu Artefakten in der Aufzeichnung führen. Um die Störfaktoren zu minimieren, finden die Messungen in einer magnetisch abgeschirmten Kammer statt. Da auch mütterliche Bewegungen zu Veränderungen im magnetkardiographischen Signal kommen können, sollte die Messdauer von 30 Minuten nicht überschritten werden. Bei den aktuellen Messungen fanden Bauarbeiten am Universitätsklinikum Jena statt. Einige Signalstörungen, die dadurch in den Dateien nachweisbar waren, mussten manuell entfernt werden.

Die Bewegungsdetektion mittels fMKG ist eine neu erarbeitete Methode. Goldstandard für die Aufzeichnung fetaler Bewegungen ist der Ultraschall. Eine gleichzeitige fMKG- und Ultraschalluntersuchung ist jedoch nicht möglich, sodass eine derartige Überprüfung nicht möglich war. Allerdings konnten verschiedene Validierungsschritte bei der Entwicklung der Bewegungsquantifizierung genutzt werden. Dazu zählt einerseits die gute Trennung von ruhigen fetalen Zuständen (1F) von fetal aktiven Zuständen (2F). Andererseits zeigt sich eine hohe Kopplung von Herzfrequenzakzelerationen und fetaler Bewegungsaktivität, wobei die Bewegung unabhängig von der fetalen Herzfrequenz detektiert wird. Weiterhin konnte auch über die mütterliche Wahrnehmung fetaler Bewegungen ein zusätzlicher Bewegungsschritt in der Entwicklung zur guten Signaldarstellung genutzt werden (Schmidt et al. 2019).

Im Vergleich zum Normalkollektiv weist die Diabeteskohorte nur eine geringe Fallzahl auf. Weiterhin beginnen die fMKG – Aufzeichnungen erst in der 27. SSW, im Vergleich zur 19. SSW im Normalkollektiv. Dies ist auf den Manifestationszeitpunkt des GDM zurückzuführen. Der Zeitpunkt des GDM-Screenings liegt zwischen 26. und 28. SSW und erlaubt demnach erst die Patientenrekrutierung nach vorliegenden Ergebnissen. In den direkt vergleichenden Analysen der HRV – Parameter wurden daher nur Messungen einbezogen, die ab der 27. SSW aufgezeichnet wurden. Dadurch lassen sich Unterschiede aufgrund der verschiedenen GA – Verteilungen zwischen den Untersuchungskohorten ausschließen.

Vor jeder Untersuchung wurden die in Kapitel 4.2.1 aufgeführten Ausschlusskriterien mittels eines Probandenfragebogens abgefragt. Für jede Probanden bestanden zu den Messzeitpunkten die gleichen Bedingungen.

Die statistischen Auswertungen wurden unter Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeiten durchgeführt, um die vorliegenden Messwiederholungen zu beachten. Dabei wurden sowohl die aktuelle SSW, als auch der Abstand der Messungswiederholungen untereinander einbezogen, um die unterschiedlichen Messzeitpunkte und die Reifung des fetalen ANS zu bedenken.

Im Diabeteskollektiv wurden die Werte der Blutzuckereinstellung zu den jeweiligen Messzeitpunkten über das Kompetenzzentrum für Diabetes in der Schwangerschaft der Universitätsfrauenklinik Jena erhoben. Eine Blutzuckermessung zu Messbeginn würde eine genauere Darstellung der maternalen Stoffwechselsituation bei Erhebung der fetalen Parameter erlauben, stellt jedoch eine invasive Maßnahme dar. Um starke Unterschiede der maternalen Blutzuckerspiegel zwischen den Messungen zu vermeiden, wurden die Patientinnen mit GDM angewiesen einheitliche Abstände zwischen Messung und letzter Mahlzeit einzuhalten. Außerdem fanden die Messungen der Patientinnen in einem einheitlichen zeitlichen Rahmen statt. Es lässt sich somit aus den erhobenen Daten kein direkter Zusammenhang von aktuellem maternalem Blutzucker auf die fetalen Bewegungs- bzw. HRV – Daten ziehen. Sämtliche Ergebnisse sind jeweils auf die durchschnittliche mütterliche Stoffwechseleinstellung in Zeitraum einer Woche um den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erhoben. Ein direkter Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen von Fehlert et. al., die in zeitlichem Zusammenhang zu einer definierten Glukoseingestion untersuchten, lässt sich somit nicht darstellen. Um die aktuell untersuchte fetale Situation noch genauer festzuhalten wären eine kontrollierte letzte Mahlzeit der Mutter und die Bestimmung der maternalen Blutzuckerkonzentration vor und nach Messung in weiteren Untersuchungen empfohlen.

7 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit kann erstmals an einem großen Kollektiv unkomplizierter Schwangerschaften ein geringer positiver Einfluss der fetalen Bewegung auf die Gewichtsentwicklung gezeigt werden. Die Fidgety – Hypothese scheint in der normalen fetalen Gewichtsentwicklung demnach keine Signifikanz zu haben. In dem Diabeteskollektiv kann eine solche positive Korrelation nicht dargestellt werden. Die signifikant höheren mütterlichen Gewichtswerte vor Schwangerschaftsbeginn und die nachweisbare positive Korrelation zwischen maternalen Blutzuckerwerten und dem kindlichen Gewicht bei Geburt im GDM – Kollektiv zeigen, dass diese Kohorte zwar klein, aber für die Gesamtheit repräsentative Ergebnisse aufweist. Die fetale Bewegungsaktivität stellt sich als kompensierender Faktor für den mütterlichen Stoffwechseleinfluss in der Gewichtsentwicklung von Kindern diabetischer Mütter dar.

Es konnten in dieser GDM – Kohorte erhöhte vagal modulierte HRV – Parameter dargestellt werden, wobei die Unterschiede zum Normalkollektiv nicht allein auf Faktoren wie Gestationsalter, fetalen Verhaltenszuständen oder Unterschieden der fetalen Herzfrequenz beruhen. Sympathisch modulierte Parameter zeigten sich unbeeinflusst. In den späteren SSW, sowie auch über den gesamten Schwangerschaftszeitraum dominieren vor allem die erhöhten vagalen Parameter, die möglicherweise auf erhöhte Insulinausschüttungen und damit ausgelösten parasymphatischen Reizen zurückzuführen sind.

Fetale Bewegungen gehen vor allem mit erhöhten sympathisch modulierten HRV – Parametern einher. Dieser Zusammenhang konnte sowohl im Normal- als auch im Diabeteskollektiv bewiesen werden. Die Kopplung von fetalen Bewegung und Herzfrequenzmustern spricht für eine zunehmende integrative Vernetzung des fetalen ANS. Gerade die postprandialen maternalen Glukosewerte zeigen auch eine positive Korrelation zu sympathisch bedingten HRV – Parametern. Es konnte in diesen Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen fetaler Bewegungsaktivität und mütterlichen Blutzuckerwerten dargestellt werden, sodass diese Veränderungen nicht allein auf einen postprandiale Bewegungsstimulation zurückzuführen sind. Allerdings fanden die fMKG – Aufzeichnungen nicht direkt

in der mütterlichen postprandialen Phase statt und die mütterlichen Stoffwechselfparameter konnten nicht während den Messungen erhoben werden. Daher besteht die Möglichkeit, dass eine postprandiale fetale Bewegungsstimulation nicht dargestellt werden konnte.

Insgesamt stellt sich die fMKG als ein elektrophysiologisches Verfahren zur zeitlich hochauflösenden Aufzeichnung fetaler Herzschläge dar, die es ermöglicht HRV- und Bewegungsparameter simultan aufzuzeichnen. Mit dieser Methodik und der gleichzeitigen Erhebung mütterlicher Stoffwechselfparameter besteht die Möglichkeit detaillierte Einblicke in die maternofetalen Beziehungen zu erhalten. Die fetalen Reaktionen auf bestimmte mütterliche Stoffwechselsituationen können so genauer dargestellt werden und einen tieferen Einblick in die pathophysiologischen Abläufe bei beispielsweise durch GDM – komplizierte Schwangerschaften ermöglichen. Die erstmalige magnetkardiographische Quantifizierung fetaler Bewegungen erbrachte neue Erkenntnisse der fetalen Physiologie, gerade unter Berücksichtigung der untersuchten Zusammenhänge zwischen BI und HRV – Parametern. Zudem lässt sich vermuten, dass bei Feten diabetischer Mütter die intrauterine Bewegungsaktivität als kompensierender Faktor gegenüber maternal hohen Blutzuckerwerten stehen könnte.

8 Literaturverzeichnis

- Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. 2010. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril*, 93 (4):1248-1254.
- Apgar V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32 (4):260-267.
- Barker DJP. 2001. Fetal and infant origins of adult disease. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149 (1):S2-S6.
- Baser I, Johnson TR, Paine LL. 1992. Coupling of fetal movement and fetal heart rate accelerations as an indicator of fetal health. *Obstet Gynecol*, 80 (1):62-66.
- Belbasis L, Savvidou MD, Kanu C, Evangelou E, Tzoulaki I. 2016. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*, 14 (1):147.
- Bergman RN, Miller RE. 1973. Direct enhancement of insulin secretion by vagal stimulation of the isolated pancreas. *Am J Physiol*, 225 (2):481-486.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. 2005. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115 (3):e290-296.
- Brandle J, Preissl H, Draganova R, Ortiz E, Kagan KO, Abele H, Brucker SY, Kiefer-Schmidt I. 2015. Heart rate variability parameters and fetal movement complement fetal behavioral states detection via magnetography to monitor neurovegetative development. *Front Hum Neurosci*, 9:147.
- Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. 2008. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*, 122 (1):65-74.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. 2006. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29 (9):2078-2083.
- Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. 2011. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*, 204 (6):479-487.
- Cheng G, Zhou X, Qu J, Ashwell KW, Paxinos G. 2004. Central vagal sensory and motor connections: human embryonic and fetal development. *Auton Neurosci*, 114 (1-2):83-96.
- Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. 2008. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 31 (2):340-346.
- Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. 2011. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J Pediatr*, 158 (6):941-946.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Jr., Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. 2008. Association of

- intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*, 31 (7):1422-1426.
- Daniel PM, Henderson JR. 1967. The effect of vagal stimulation on plasma insulin and glucose levels in the baboon. *J Physiol*, 192 (2):317-327.
- David M, Hirsch M, Karin J, Toledo E, Akselrod S. 2007. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol* (1985), 102 (3):1057-1064.
- de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. 1982. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev*, 7 (4):301-322.
- DGG D-A. 2018. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge AWMF.
- DiPietro JA, Costigan KA, Pressman EK. 2002. Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Hum Dev*, 68 (1):1-13.
- DiPietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Hilton SC, Johnson TR. 1996. Development of fetal movement--fetal heart rate coupling from 20 weeks through term. *Early Hum Dev*, 44 (2):139-151.
- Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Huppi PS, Hertz-Pannier L. 2014. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276:48-71.
- Eppinger M. 2013. Pädiatrie : Für Studium und Praxis - 2013/14 ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. 1. Aufl. Breisach am Rhein: Medizinische Vlg.- u. Inform.-Dienste.
- Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. 2010. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*, 27 (4):436-441.
- Fehlert E, Willmann K, Fritsche L, Linder K, Mat-Husin H, Schleger F, Weiss M, Kiefer-Schmidt I, Brucker S, Haring HU, Preissl H, Fritsche A. 2017. Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG*, 124 (12):1891-1898.
- Force T. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17 (3):354-381.
- Fox HE, Badalian SS. 1993. Fetal movement in response to vibroacoustic stimulation: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 48 (10):707-713.
- Froen JF. 2004. A kick from within--fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med*, 32 (1):13-24.
- Froen JF, Heazell AE, Tveit JV, Saastad E, Fretts RC, Flenady V. 2008. Fetal movement assessment. *Semin Perinatol*, 32 (4):243-246.
- Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Horne RS. 2014. The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants. *Sleep Med Rev*, 18 (4):299-310.
- Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RS. 2015. The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability. *Sleep*, 38 (10):1635-1644.

- Gluckman PD, Hanson MA. 2004. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305 (5691):1733-1736.
- GNPI D, DDG, DGKJ, DGGG. 2017. Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter.
- Grimm B, Haueisen J, Huotilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, Peters MJ, Schleussner E, Schneider U. 2003. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26 (11):2121-2126.
- Hansmann G. 2004. Neugeborenen-Notfälle : ein praktischer Leitfaden für Erstversorgung, Transport und Intensivtherapie von Früh- und Neugeborenen. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Hay WW, Jr. 2012. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*, 12 (1):4-15.
- Heni M, Wagner R, Kullmann S, Veit R, Mat Husin H, Linder K, Benkendorff C, Peter A, Stefan N, Haring HU, Preissl H, Fritsche A. 2014. Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes*, 63 (12):4083-4088.
- Holden KP, Jovanovic L, Druzin ML, Peterson CM. 1984. Increased fetal activity with low maternal blood glucose levels in pregnancies complicated by diabetes. *Am J Perinatol*, 1 (2):161-164.
- Hoyer D. 2009. Zur Bedeutung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität. *Das Neurophysiologie-Labor*, Volume 31 (Issue 3):Pages 158-171.
- Hoyer D, Kowalski EM, Schmidt A, Tetschke F, Nowack S, Rudolph A, Wallwitz U, Kynass I, Bode F, Tegtmeyer J, Kumm K, Moraru L, Gotz T, Haueisen J, Witte OW, Schleussner E, Schneider U. 2014. Fetal autonomic brain age scores, segmented heart rate variability analysis, and traditional short term variability. *Front Hum Neurosci*, 8:948.
- Huggenberger S. 2019. Neuroanatomie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Jakab A, Schwartz E, Kasprian G, Gruber GM, Prayer D, Schopf V, Langs G. 2014. Fetal functional imaging portrays heterogeneous development of emerging human brain networks. *Front Hum Neurosci*, 8:852.
- Kc K, Shakya S, Zhang H. 2015. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*, 66 Suppl 2:14-20.
- Kiefer-Schmidt I, Lim M, Wacker-Gussmann A, Ortiz E, Abele H, Kagan KO, Kaulitz R, Wallwiener D, Preissl H. 2012. Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis. *J Perinat Med*, 40 (3):277-286.
- Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. 2003. Hypothalamus of the human fetus. *J Chem Neuroanat*, 26 (4):253-270.
- Koutcherov Y, Mai JK, Ashwell KW, Paxinos G. 2002. Organization of human hypothalamus in fetal development. *J Comp Neurol*, 446 (4):301-324.
- Lange S, Van Leeuwen P, Schneider U, Frank B, Hoyer D, Geue D, Gronemeyer D. 2009. Heart rate features in fetal behavioural states. *Early Hum Dev*, 85 (2):131-135.

- Lauszus FF, Paludan J, Klebe JG. 1999. Birthweight in women with potential gestational diabetes mellitus--an effect of obesity rather than glucose intolerance? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78 (6):520-525.
- Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. 2011. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123 (3):258-265.
- Linderkamp O, Janus L, Linder R, Skoruppa DB. 2009. Entwicklungsschritte des fetalen Gehirns. *Int J Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine Vol*, 21 (1/2):91-105.
- Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. 2006. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med*, 34 (4):303-308.
- Lowe CR. 1959. Effect of mothers' smoking habits on birth weight of their children. *Br Med J*, 2 (5153):673-676.
- Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. 2009. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology*, 96 (2):80-85.
- MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. 2001. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 24 (4):659-662.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L. 1979. Fetal movements in human pregnancies in the third trimester. *Obstet Gynecol*, 54 (6):699-702.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, Viebahn C. 2013. *Embryologie : Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese*, Klinik. 6. Auflage Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Moses RG, Griffiths RD. 1995. Can a diagnosis of gestational diabetes be an advantage to the outcome of pregnancy? *J Soc Gynecol Investig*, 2 (3):523-525.
- Natale R, Richardson B, Patrick J. 1983. The effect of maternal hyperglycemia on gross body movements in human fetuses at 32-34 weeks' gestation. *Early Hum Dev*, 8 (1):13-20.
- Natasha K, Hussain A, Khan AK. 2015. Prevalence of depression among subjects with and without gestational diabetes mellitus in Bangladesh: a hospital based study. *J Diabetes Metab Disord*, 14:64.
- Nicklas JM, Miller LJ, Zera CA, Davis RB, Levkoff SE, Seely EW. 2013. Factors associated with depressive symptoms in the early postpartum period among women with recent gestational diabetes mellitus. *Matern Child Health J*, 17 (9):1665-1672.
- Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. 1982. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6 (2):177-195.
- Nijhuis JG, Jongsma HW, Crijns IJ, de Valk IM, van der Velden JW. 1986. Effects of maternal glucose ingestion on human fetal breathing movements at weeks 24 and 28 of gestation. *Early Hum Dev*, 13 (2):183-188.
- Nijhuis JG, Martin CB, Jr., Gommers S, Bouws P, Bots RS, Jongsma HW. 1983. The rhythmicity of fetal breathing varies with behavioural state in the human fetus. *Early Hum Dev*, 9 (1):1-7.

- Ohta T, Okamura K, Kimura Y, Suzuki T, Watanabe T, Yasui T, Yaegashi N, Yajima A. 1999. Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther*, 14 (2):92-97.
- Peters M, Crowe J, Pieri JF, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med*, 29 (5):408-416.
- Pillai M, James D. 1990. The importance of the behavioural state in biophysical assessment of the term human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 97 (12):1130-1134.
- Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Miettola S, Hartikainen AL, Jarvelin MR, Vaarasmaki M. 2010. Prepregnancy overweight and gestational diabetes as determinants of subsequent diabetes and hypertension after 20-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2):772-778.
- Plagemann A. 2011. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev*, 87 (11):743-747.
- Plagemann A, Heidrich I, Gotz F, Rohde W, Dorner G. 1992. Lifelong enhanced diabetes susceptibility and obesity after temporary intrahypothalamic hyperinsulinism during brain organization. *Exp Clin Endocrinol*, 99 (2):91-95.
- Plagemann A, Harder T, Janert U, Rake A, Rittel F, Rohde W, Dorner G. 1999. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinemic offspring of rats with gestational diabetes. *Dev Neurosci*, 21 (1):58-67.
- Porges SW. 2003. The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Physiol Behav*, 79 (3):503-513.
- Porges SW. 2007. The polyvagal perspective. *Biol Psychol*, 74 (2):116-143.
- Porges SW, Furman SA. 2011. The Early Development of the Autonomic Nervous System Provides a Neural Platform for Social Behavior: A Polyvagal Perspective. *Infant Child Dev*, 20 (1):106-118.
- Rice F, Thapar A. 2010. Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev*, 86 (7):425-432.
- Robinson CS, R.E. 2009. Interaction Effects: Centering, Variance Inflation Factor, and Interpreting Issues. *Multiple Linear Regression Viewpoints*, 35.
- Roodenburg PJ, Wladimiroff JW. 1981. Fetal breathing and body movement in relation to maternal meals in normal and insulin-dependent pregnancies. *J Perinat Med*, 9 Suppl 1:149-150.
- Roodenburg PJ, Wladimiroff JW, van Es A, Prechtl HF. 1991. Classification and quantitative aspects of fetal movements during the second half of normal pregnancy. *Early Hum Dev*, 25 (1):19-35.
- Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté HM, Baumeister FAM. 2010. Checkliste Neonatologie : 125 Abbildungen, 99 Tabellen. 4., überarbeitete Auflage Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Ryan EA. 2003. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet*, 362 (9398):1777-1778.
- Sacks DA. 2004. Determinants of fetal growth. *Curr Diab Rep*, 4 (4):281-287.
- Sadler TW. 2014. Taschenlehrbuch Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12., überarbeitete und erweiterte Auflage Aufl. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.

- Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Daumer M, Reinhard J, Gronemeyer D, Hatzmann W. 2007. [Fetal heart rate variation in magnetocardiography and cardiotocography--a direct comparison of the two methods]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 211 (5):179-184.
- Schmidt A, Schneider U, Witte OW, Schleussner E, Hoyer D. 2014. Developing fetal motor-cardiovascular coordination analyzed from multi-channel magnetocardiography. *Physiol Meas*, 35 (10):1943-1959.
- Schmidt A, Witte R, Swiderski L, Zollkau J, Schneider U, Hoyer D. 2019. Advanced automatic detection of fetal body movements from multichannel magnetocardiographic signals. *Physiol Meas*, 40 (8):085005.
- Schneider H. 2011. *Die Geburtshilfe : mit 193 Tabellen ; [Facharztwissen und mehr]*. 4. Aufl. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin.
- Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, Hoyer D. 2009. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*, 30 (2):215-226.
- Schneider U, Fiedler A, Schroder B, Jaekel S, Stacke A, Hoyer D, Schleussner E. 2010. The effect of antenatal steroid treatment on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). *Early Hum Dev*, 86 (5):319-325.
- Schneider U, Frank B, Fiedler A, Kaehler C, Hoyer D, Liehr M, Haueisen J, Schleussner E. 2008. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, 36 (5):433-441.
- Schneider U, Bode F, Schmidt A, Nowack S, Rudolph A, Doelcker EM, Schlattmann P, Gotz T, Hoyer D. 2018. Developmental milestones of the autonomic nervous system revealed via longitudinal monitoring of fetal heart rate variability. *PLoS One*, 13 (7):e0200799.
- Simmons R. 2005. Perinatal programming of obesity. *Exp Gerontol*, 40 (11):863-866.
- Snyder J, Gray-Donald K, Koski KG. 1994. Predictors of infant birth weight in gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*, 59 (6):1409-1414.
- Sorokin Y, Dierker LJ, Jr. 1982. Fetal movement. *Clin Obstet Gynecol*, 25 (4):719-734.
- Speckmann E-J. 2013. *Physiologie : mit 88 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]*. 6. Auflage Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Statistisches Bundesamt W. 2017. *Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2015. (Fachserie 12, Reihe 4)*.
- Sturm R, Muller HP, Pasquarelli A, Demelis M, Erne SN, Terinde R, Lang D. 2004. Multi-channel magnetocardiography for detecting beat morphology variations in fetal arrhythmias. *Prenat Diagn*, 24 (1):1-9.
- Ten Hof J, Nijhuis IJ, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Westers P, Visser GH. 2002. Longitudinal study of fetal body movements: nomograms, intrafetal consistency, and relationship with episodes of heart rate patterns a and B. *Pediatr Res*, 52 (4):568-575.
- Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Zador I, Hertz RH, Rosen MG. 1978. Fetal movements associated with fetal heart rate accelerations and decelerations. *Am J Obstet Gynecol*, 131 (3):276-280.

- Trepel M. 2017. Neuroanatomie : Struktur und Funktion. 7. Auflage Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23 (11):909-916.
- Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Hill JC, Fall CH. 2009. A principal components approach to parent-to-newborn body composition associations in South India. *BMC Pediatr*, 9:16.
- Vieau D. 2011. Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J Diabetes*, 2 (9):133-136.
- Villar J, Puglia FA, Fenton TR, Cheikh Ismail L, Staines-Urias E, Giuliani F, Ohuma EO, Victora CG, Sullivan P, Barros FC, Lambert A, Papageorghiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Altman DG, Noble AJ, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Uauy R, Kennedy SH, Bhutta ZA. 2017. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21(st) project. *Pediatr Res*, 82 (2):305-316.
- Wakai RT. 2004. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1:S65-71.
- Weyerstahl T. 2013. Gynäkologie und Geburtshilfe : [mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online ; + campus.thieme.de]. 4., vollständig überarbeitete Auflage Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Winikoff B, Debrovner CH. 1981. Anthropometric determinants of birth weight. *Obstet Gynecol*, 58 (6):678-684.
- Zisser H, Jovanovic L, Thorsell A, Kupperman A, Taylor LJ, Ospina P, Hod M. 2006. The fidgety fetus hypothesis: fetal activity is an additional variable in determining birth weight of offspring of women with diabetes. *Diabetes Care*, 29 (1):63-67.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathophysiologie des Gestationsdiabetes, eigene Darstellung nach (DGG 2018, Eppinger 2013).	23
Abb. 2: Darstellung der NN – Intervallfolge und der Bewegungsgraphen..	35
Abb. 3: Verteilung der Messungen über das Gestationsalter in den Untersuchungskohorten.....	43
Abb. 4: Lagerung der Probandin während einer Messung.	46
Abb. 5: Prozess der Signalverarbeitung vom Rohsignal bis zu den HRV- und Bewegungsparametern.....	47
Abb. 6: Repräsentative Beispiele von NN – Intervallfolgen im aktiven (2F) Zustand in der 25. SSW und im Übergang vom ruhigen (1F) zum aktiven (2F) Schlaf in der 35. SSW.....	49
Abb. 7: Einfluss von Bewegung (BI), mittlerer Blutglukose (MBG) und Wechselwirkung (BI*MBG) auf Geburtsgewicht.....	60
Abb. 8: Boxplots von RMSSD von beiden Untersuchungsgruppen im gesamten Untersuchungszeitraum (oben) sowie <32. SSW und ≥32. SSW (unten)	63
Abb. 9: Boxplots von HF von beiden Untersuchungsgruppen im gesamten Untersuchungszeitraum (oben) sowie < 32.SSW und ≥ 32.SSW (unten)	65

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Geburtsgewichteinteilung nach Perzentilen nach (Hansmann 2004) ...	16
Tab. 2: Kriterien zur Klassifikation fetaler Aktivitätszustände nach (Schneider et al. 2008, Nijhuis et al. 1982)	32
Tab. 3: Vergleich der maternalen anthropometrischen Maße zwischen beiden Untersuchungsgruppen.....	54
Tab. 4: Vergleich der kindlichen Geburtsparameter zwischen beiden Untersuchungsgruppen.....	55
Tab. 5: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich des zeitlichen Anteils in den aktiven fetalen Zuständen	56
Tab. 6: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Bewegungsaktivität	56
Tab. 7: Einfluss der maternalen Blutzuckereinstellung (MBG; MBGpp) auf die fetale Bewegungsaktivität (BI).....	57
Tab. 8: Einfluss der fetalen Bewegungsaktivität auf das Geburtsgewicht in der Normalkohorte	58
Tab. 9: Einfluss von Bewegung, Zucker und Wechselwirkung von Bewegung und Zucker auf das Geburtsgewicht	59
Tab. 10: Vergleich beider Untersuchungsgruppen hinsichtlich der mittleren fetalen Herzfrequenz.....	61
Tab. 11: Vergleich der HRV – Parameter der Zeit zwischen beiden Untersuchungsgruppen.....	62
Tab. 12: Vergleich der HRV - Parameter der Frequenz zwischen beiden Untersuchungsgruppen.....	64
Tab. 13: Einfluss der fetalen Bewegungsaktivität auf HRV – Parameter	67
Tab. 14: Einfluss von Bewegung, Zucker und Wechselwirkung von Bewegung und Zucker auf HRV – Parameter.....	69

9.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvätern Herrn Professor Dr. med. Uwe Schneider und Herrn Professor Dr. -Ing. habil. Dirk Hoyer für das Überlassen des Themas und der guten, stets konstruktiven Betreuung während meiner gesamten Promotion.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Alexander Schmidt für die Unterstützung und Beratung bezüglich technischer und statistischer Fragestellungen sowie bei dem Team des Biomagnetischen Zentrums des Universitätsklinikums Jena, insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Ralph Huonker und Frau Tina Radtke, für Ihre Hilfe und Einarbeitung in die magnetkardiographische Messtechnik bedanken.

Ich danke dem Institut für klinische Forschung (IZKF) des Universitätsklinikums Jena für die Förderung meiner Promotionsarbeit

Bedanken möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung von Pauline Berger und Sophia Leibl für die Einarbeitung in die fetale Magnetkardiographie und deren Auswertung.

Ohne die Teilnahme der zahlreichen Patientinnen und ihrem Interesse an der pränatalen Forschung wäre diese Arbeit, sowie die Vorarbeiten der Arbeitsgruppe, nicht möglich gewesen. Daher gilt mein besonderer Dank den Müttern für die Teilnahme.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Herrn Martin Keiper bedanken, die während meiner gesamten Promotion an meiner Seite standen und mich stets motivierten und unterstützten.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

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

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

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

Prof. Dr. med. Uwe Schneider

Prof. Dr. -Ing. habil. Dirk Hoyer,

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

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

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

Berlin, den 25. Juni 2020

Laura Swiderski