

**Übertragung eines an magnetokardiographischen Daten entwickelten fetalen
Reifungsscores auf kardiotokeografische Messungen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Adelina Fabiana Pytlik
geboren am 22.08.1993 in Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr.- Ing. habil. Dirk Hoyer, Jena
2. Prof. Dr. med. Uwe Schneider, Jena
3. PD Dr. med. Silvia Lobmaier, München

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.06.2021

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Abkürzungsverzeichnis.....	6
3	Zusammenfassung	8
4	Einleitung	10
4.1	Physiologie des Reizleitungssystems am Herzen	11
4.2	Physiologische Entwicklung des Reizleitungssystems des Herzens und des vegetativen Nervensystems	12
4.3	Technische Möglichkeiten der fetalen Zustandsdiagnostik	14
4.3.1	Kardiotokographie.....	15
4.3.2	Magnetokardiogramm	19
4.4	Intrauterine Wachstumsrestriktion und ihre Bedeutung für den Menschen	21
4.5	Allgemeine Einführung in die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	23
4.5.1	Etablierte fetale Herzfrequenzmuster in der CTG-Analyse.....	24
4.5.2	Etablierte HRV-Parameter in der MKG-Analyse.....	26
4.5.3	Autonome Herzfrequenzregulation bei IUGR	29
4.6	Fetale Verhaltenszustände	30
4.7	Score des fetalen autonomen Reifungalters: Fetal autonomic brain age score	32
4.8	Einfluss von Reifungsalter und Verhaltenszustand auf die HRV-Parameter.....	34
5	Ziel der Arbeit.....	36
5.1.1	Hypothesen	37
6	Methodik.....	38
6.1.1	Einschlusskriterien und Voraussetzungen.....	38
6.1.2	Technische Details der MKG-Datenerhebung.....	39
6.1.3	Durchführung der MKG-Messung	40

6.1.4	Bearbeitung der MKG-Messung.....	41
6.2	Die CTG-Datensätze	43
6.2.1	CTG aus Portugal	43
6.2.2	CTGs aus München.....	44
6.3	Der MKG-Datensatz	45
6.4	Fetal autonomic brain age score	46
6.5	Verfahren zur Anpassung der unterschiedlichen Zeitbasen von MKG und CTG.....	48
6.6	Übertragbarkeit der Reifungsaltersseinschätzung zwischen CTG- und MKG-Datensätzen.....	49
6.7	Gruppentrennung IUGR gegen Normal	53
7	Ergebnisse	55
7.1	Kreuzvalidierung des Reifungsaltersscores	55
7.1.1	Variante 1	55
7.1.2	Variante 2	61
7.2	Diskrimination der Patientengruppen.....	67
7.2.1	Variante 1	67
7.2.2	Variante 2	68
8	Diskussion	70
8.1	Allgemeine Methodendiskussion-Einschränkungen des fABAS.....	70
8.1.1	Einfluss der SSW auf die Güte der Vorhersagbarkeit des fABAS	70
8.1.2	Einfluss der unterschiedlichen Patientengruppen auf Verhaltenszustand und den fABAS.....	73
8.2	Inhaltliche Diskussion	76
8.2.1	Die Kreuzvalidierung	77
8.2.2	Die Diskrimination der Patientengruppen	80
9	Schlussfolgerung	81
10	Quellen.....	83

11	Anhang	87
11.1	Abbildungs-und Tabellenverzeichnis.....	87
11.2	Case Report Form (CRF) Anamnesebogen	90
11.3	Danksagung	99
11.4	Ehrenwörtliche Erklärung	100

2 Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
ANS	autonomes Nervensystem
AUC	area under the curve
bpm	beats pro minute
bzw	beziehungsweise
CRF	case report form
CTG	engl. Cardiotocography, deutsch Kardiotokographie
CTG _M	CTG-Datensatz aus München, Normalgruppe
CTG _{M+IUGR}	CTG-Datensatz aus München, Normalgruppe und IUGR-Gruppe
CTG _P	CTG-Datensatz aus Portugal
EKG	Elektrokardiogramm
fABAS	fetal autonomic brain age score (Variante 1)
fABAS _{V2}	fetal autonomic brain age score in (Variante 2)
GA	Gestationsalter
(f)HF	(fetale) Herzfrequenz
(f)HRV	(fetale) Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability)
gMSE3	Verallgemeinerte wechselseitige Information im Maßstab 3 der NN Intervalle (multiskalen Entropie)
HF	high frequency (in ms ²):Leistungsdichtespektrum im höherfrequenten Bereich von 0,15 - 0,4 Hz
IUGR	intrauterin growth retarded
KZV	Kurzzeitvariabilität im CTG
LF	low frequency (in ms ²): Leistungsdichtespektrum im niederfrequenten Bereich von 0,04- 0,15 Hz
LZV	Langzeitvariabilität im CTG
NN	normal to normal interval: Abstand zweier normaler Herzschläge
MKG	Magnetokardiogramm
MKG _M	MKG-Datensatz der entsprechend der SSW-Spanne der Münchener CTGs aus dem gesamten MKG-Datensatz ausgewählt wurde

MKG _{Mres}	MKG _M -Datensatz dessen Zeitbasis entsprechend der Münchener CTGs angepasst wurde
MKG _{Pres}	MKG _P -Datensatz dessen Zeitbasis entsprechend der portugiesischen CTGs angepasst wurde
MKG _P	Datensatz der entsprechend der SSW-Spanne der portugiesischen CTGs aus dem gesamten MKG-Datensatz ausgewählt wurde
oZ	ohne Reifungszustand
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pNN5	Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 5ms voneinander abweichen
pNN 50	Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen
R ²	Bestimmtheitsmaß
RMSSD	Root Mean Square of successive differences: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (in ms)
ROC	Receiver Operator Characteristics
SDNN	Standard deviation of NN intervals: Standardabweichung aller NN-Intervalle (in ms)
SE	Standardfehler
SSW	Schwangerschaftswoche
SS	Schwangerschaft
SQUID	superconductive quantum interference device
TP	total power oder power spectral density (PSD; in ms ²): Gesamtspektrum der Varianz der RR-Intervalle im gewählten Zeitintervall (Frequenzbereich: 0–0,4 Hz)
VLF	very low frequency (in ms ²): Leistungsdichtespektrum im sehr niederfrequenten Bereich von 0,003 - 0,04 Hz
1F	ruhiger, schlafender Verhaltenszustand
2F	aktiver, schlafender Verhaltenszustand
3F	ruhiger, wacher Verhaltenszustand
4F	aktiver, wacher Verhaltenszustand

3 Zusammenfassung

Die verfügbare Zustandsdiagnostik des ungeborenen Kindes hat zum Ziel, das Wohlbefinden in utero zu bestätigen, im Kontext antepartaler Risikokonstellationen Überwachungsintervalle und den Entbindungszeitpunkt festzulegen und sub partu akute Gefährdungen des Kindes zu erkennen. Basis der fetalen Überwachung ist die kontinuierliche Registrierung der Herzfrequenz mittels Kardiotokographie (CTG). Der Herzfrequenzverlauf ist Ausdruck der Reife und Adaptationsfähigkeit des fetalen autonomen Nervensystems. Das CTG zeichnet sich durch einen hohen negativen prädiktiven Wert aus. Bei guter Sensitivität für das Erkennen intrauteriner Störungen kann eine computerisierte Auswertung die prinzipiell eingeschränkte Spezifität verbessern.

Das CTG ist ultraschallbasiert und die fortlaufenden Herzfrequenzwerte werden mittels Autokorrelationsfunktion über ca. zwei bis drei Herzschläge ermittelt. Dies ermöglicht eine Auswertung der Herzfrequenzschwankungen, wobei aber die genauen Schlag-zu-Schlag-Intervalle verloren gehen. Im Rahmen der Arbeitsgruppe (AG) „Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation“ (PMoAM) des Universitätsklinikums Jena wurde das Magnetokardiogramm (MKG) zur direkten, berührungslosen Erfassung fetaler Herzschläge untersucht. Vorteil ist hierbei eine höhere zeitliche Auflösung, da jeder einzelne Herzschlag elektrophysiologisch detektiert werden kann. Mit Hilfe dieser Messungen wurde ein Score, der „fetal autonomic brain age score“ (fABAS), entwickelt. Der fABAS basiert auf der Kombination von verschiedenen Parametern der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse. Er erwies sich im Rahmen der genauen Schlag-zu-Schlag-Zeitreihen des MKGs als signifikant in der Vorhersage des fetalen autonomen Reifungsalters und von Abweichungen in Zusammenhang mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR). Der fABAS ist abhängig vom fetalen Verhaltenszustand zum Zeitpunkt der Aufzeichnung.

In dieser Arbeit wurde die Übertragbarkeit des an MKG-Daten entwickelten Scores auf CTG-Messungen geprüft. Dazu wurden Daten aus drei Zentren gesammelt: die CTG-Messungen wurden zum einen in der Ambulanz für Geburtshilfe am Hospital des S. João in Porto/Portugal erhoben, zum anderen im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Der MKG-Datensatz wurde von der AG „PMoAM“ im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena aufgezeichnet.

Die Testung auf Übertragbarkeit erfolgte durch kreuzweise Validierung des linearen Regressionsmodells, auf dem der fABAS basiert. Primär erfolgte die Anpassung des Modells anhand der fetalen MKG-Daten („Anlernen des Modells“), wodurch der fABAS auf das Reifealter der Feten normiert wurde. Das so angepasste Modell wurde dann auf die CTG-Daten übertragen. Zielparameter des Vergleichs war der Standardfehler zur Prädiktion des ermittelten Reifealters. Anschließend erfolgten umgekehrt die Modellanpassung anhand der CTG-Daten und die Überprüfung am Datensatz der fetalen MKG-Messungen.

Der durch die Arbeitsgruppe ‚PMoAM‘ entwickelte Reifungsscore fABAS ist mit Abstrichen auch auf Daten geringerer zeitlicher Auflösung aus dem CTG anwendbar. Es entsteht ein bereits erwarteter Verlust an Genauigkeit in der Vorhersage.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit die Diskriminationsfähigkeit des Untersuchungsverfahrens hinsichtlich der neurovegetativen Entwicklung gesunder Kinder zu Kindern mit IUGR im CTG überprüft. Dazu wurde der fABAS zum einen an den CTG-Messungen des gesunden Kontrollkollektivs aus der TU München, zum anderen an MKG-Aufzeichnungen aus Jena berechnet. Die Diskriminationsfähigkeit beider adjustierter Score wurde mit Hilfe der logistischen Regression und der resultierenden Area under the curve (AUC) der Receiver Operator Characteristics (ROC) am gesamten (gesund und IUGR) CTG Datensatz der TU München kontrolliert. Die Trennung gesunder Feten von Feten mit Wachstumsrestriktion ist mit Hilfe des Scores auch an CTG-Messungen signifikant möglich.

Der nahezu fehlerfreie MKG-Datensatz gewährleistet eine valide Referenz. Der Informationsverlust aufgrund einer verringerten Genauigkeit der Herzfrequenzverläufe beim CTG scheint allerdings weniger Einfluss zu haben als eine schlechtere Signalqualität der Aufzeichnungen. Trotz dieser Einschränkungen konnte eine wesentliche Übertragbarkeit des fABAS von MKG- auf CTG-Daten gezeigt werden.

Die Forschungen am teuren und unhandlichen MKG sollen eine Grundlage zur Untersuchung und Nutzung der fetalen Herzfrequenzvariabilität bilden. Mit erfolgreicher Anwendung eines durch diese Arbeiten validierten Scores an Messungen des in der Geburtshilfe allgegenwärtigen CTGs erhalten diese Forschungen eine Möglichkeit des alltäglichen Einsatzes. In der Zukunft könnten sich Möglichkeiten ergeben, anhand des neurovegetativen Reifestatus der Kinder in utero, Rückschlüsse auf den positiven oder negativen Einfluss von Faktoren, wie Ernährung, Rauchen, Stress und Sport zu ziehen und eine bessere intrauterine Entwicklung durch, zum Beispiel Anpassung des Lebensstils, zu ermöglichen.

4 Einleitung

Schon lange besteht der Wunsch so viel wie möglich über das ungeborene Kind und seinen Gesundheitszustand zu erfahren. Die Hoffnung ist, dass man irreversible fehlerhafte Programmierung der fetalen Entwicklung an dessen Umgebung und Versorgung frühzeitig erkennen und vermeiden kann und somit das zukünftige Leben des Menschen verbessert. Heute gibt es viele Möglichkeiten nichtinvasiv und ohne Gefährdung des Fetus und der Mutter etwas über das im Mutterleib geschützte Ungeborene zu erfahren. Dabei haben sich der Ultraschall und das Kardiotokogramm (CTG) im Alltag durchgesetzt. Das CTG ermöglicht es indirekt und nichtinvasiv die Herzfrequenz des Ungeborenen zu ermitteln. Diese verändert sich mit steigendem Gestationsalter (GA) und mit wachsendem Einfluss des sich entwickelnden autonomen Nervensystems (ANS). Bei den kleinen anatomischen Verhältnissen im Fetus, ist die Adaptation des Herzzeitvolumens durch das Schlagvolumen begrenzt. Dadurch reagiert das Herz, angeregt durch das ANS, auf Anstrengung und Stress hauptsächlich über die Herzfrequenz. Durch ihre Analyse ergeben sich weitere Möglichkeiten den Entwicklungsstand des Ungeborenen abzuschätzen. Umso aktiver und reifer der Fetus, desto variabler die Herzfrequenzmuster. Das heißt bei einer im Vergleich zum Reifealter verminderten Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Zusammenhang mit klinisch definierten Konditionen, wie beispielsweise der intrauterinen Wachstumsrestriktion, könnte es ein Hinweis auf eine Entwicklungseinschränkung des ANS sein. (TaskForce 1996)

Etwas neuer auf dem Gebiet der klinisch orientierten Forschung zur Zustandsdiagnostik des ungeborenen Kindes ist das fetale Magnetokardiogramm (MKG). Auch hier werden wie im CTG Herzfrequenzverläufe ermittelt. Jedoch kommt es bei den Doppler-Ultraschall-basierenden CTG-Systemen zu einer Einschränkung der zeitlichen Auflösung der Herzfrequenzintervalle. Hauptsächlich schnelle Rhythmen, wie die vagalen (siehe hierzu Abschnitt 4.5.), können nicht vollkommen erfasst werden. Außerdem ist das CTG anfällig für Artefakte, die die tatsächlichen Schlag-zu-Schlag-Intervalle (RR-Intervalle) verfälschen. Im Gegensatz dazu erhält man anhand des MKG durch die Detektion der QRS-Komplexe genau determinierbare RR-Intervalle. Die interdisziplinäre AG Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation der Kliniken für Geburtsmedizin und Neurologie des Universitätsklinikums Jena beschäftigt sich schon seit den 1990er Jahren mit den Möglichkeiten des MKG und nutzt dazu das 195-Kanal-Biomagnetometer ARGOS 200® der Firma AtB®. Im Zuge der Arbeiten

schuf die Arbeitsgruppe einen Datensatz von über 900 Messungen und entwickelte den fetal autonomic brain age score (fABAS). Mit seiner Hilfe soll anhand des Zusammenhangs zwischen der Ausbildung des vegetativen Nervensystems und der steigenden fetalen Herzfrequenzvariabilität auf die fetale Entwicklung geschlossen werden. Der fABAS erwies sich als probates Mittel der Alterseinschätzung anhand von MKG-Messungen. Da das CTG weiter verbreitet ist, soll seine Validität anhand dieser Messungen überprüft werden. Ebenso interessant ist, ob die Erfassung schneller vagaler Rhythmen in den Schlag-zu-Schlag-Folgen der MKG Messungen für die Genauigkeit der Vorhersage von entscheidender Relevanz sind.

4.1 Physiologie des Reizleitungssystems am Herzen

Die Herzfrequenz ist von einer Vielzahl komplexer Modulatoren abhängig. Zum einen soll das Herz in einem steten Grundrhythmus schlagen und zum anderen muss es in der Lage sein bei Stress und Anstrengung seine Frequenz und Auswurfleistung zu erhöhen, um den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf des Körpers abzudecken.

Der Grundrhythmus wird von sogenannten erregungsbildenden Muskelzellen, die vom Arbeitsmyokard zu unterscheiden sind, vorgegeben. Sie bilden einen elektrischen Reiz, der sich über das Myokard von Zelle zu Zelle ausbreitet und das Herz in einen geordneten Kontraktionsablauf versetzt. Die erregungsbildenden Muskelzellen organisieren sich an der Mündung der Vena cava superior im rechten Atrium zum Sinusknoten. Er ist beim gesunden Herzen der Taktgeber und gibt eine Frequenz von etwa 60-80/min vor. Die von dem Knoten ausgehende Erregung der Zellen breitet sich über die Muskelzellen beider Vorhöfe aus, erreicht den Atrioventrikular (AV)-Knoten und führt über das His-Bündel zu den Herzkammern, wo sie sich über einen linken und einen rechten Tawaraschenkel und weiter über feine Purkinje-Fäden auf das Myokard überträgt. (Schmidt und Lang 2007, Hick und Hick 2006)

Beeinflusst werden kann dieser Grundrhythmus durch nervale Modulationen des Sympathikus und Parasympathikus des autonomen Nervensystems. Die Zellkörper der präganglionären sympathischen Fasern liegen im 2.-4. Thorakalsegment des Rückenmarks. Die Zellkörper des zweiten efferenten Neurons liegen zum größten Teil in den Ganglien des Grenzstranges, von denen sie als Nervi cardiaci zum Plexus cardiacus ziehen. Der Sympathikus erreicht alle Strukturen des Herzens von Sinus- und AV-Knoten bis zum

Arbeitsmyokard der Ventrikel. An den Schrittmacherzellen wirkt er positiv chronotrop, das heißt die Frequenz der Depolarisation wird erhöht. Außerdem wird die Erregung im Reizleitungssystem beschleunigt, er wirkt positiv dromotrop. In den Vorhöfen und in den Kammern steigert er die Kraftentwicklung, ist also positiv inotrop. Zu guter Letzt erweitert er direkt und indirekt die Koronargefäße und sichert somit die ausreichende Durchblutung des Herzens trotz erhöhtem Nährstoffbedarfs. (Schmidt und Lang 2007, Hick und Hick 2006)

Die parasympathischen Fasern entstammen dem Nervus vagus aus dem Nucleus dorsalis, der in der Medulla oblongata gelegen ist. Die Rami cardiaci des Nervus vagus erreichen den Sinus-, den AV-Knoten und die Muskelzellen der Vorhöfe. Ihr Transmitter ist hauptsächlich Acetylcholin. Durch die eingeschränkte Innervierung wirkt der Parasympathikus nur am Sinus-Knoten negativ chronotrop, an der Vorhofmuskulatur negativ inotrop und am AV-Knoten negativ dromotrop. (Schmidt und Lang 2007, Hick und Hick 2006)

4.2 Physiologische Entwicklung des Reizleitungssystems des Herzens und des vegetativen Nervensystems

Das Herz-Kreislaufsystem ist das erste Organsystem, das seine Aufgabe wie es sie im voll entwickelten Menschen würde ausführen müssen, aufnimmt. Eine einfache tubuläre Herzanlage entsteht in der dritten Entwicklungswoche. Am Ende der vierten sind erste spontane Kontraktionen festzustellen. Der schnell wachsende Embryo ist früh nicht mehr in der Lage sich durch reine Diffusion zu ernähren. Die weiter innen liegenden Zellen bekämen durch sich stetig vergrößernde Diffusionsstrecken immer weniger Nährstoffe. Deswegen ist das effizientere System des Blutkreislaufs notwendig um Nährstoffe aus dem Blut der Mutter aufzunehmen, zu verteilen und Abfallprodukte der eigenen Zellen zuverlässig abtransportieren zu können. (Moore und Persaud 2007)

Die Entwicklung des Herzens wird durch das anteriore Endoderm in einem U-förmigen Abschnitt der Splanchnopleura induziert. Zöloinseln wachsen zu Perikardhöhlenanlage zusammen und aus den Hämangioblasten werden paarige Endothelstränge, die später das Endokard bilden. Das Zölomepithel zwischen Perikardhöhle und Endokardanlage bildet die Anlage für das spätere Myokard. Diese Komponenten bilden zusammen die kardiogene Platte, die am Ende der dritten Woche, mit Beginn der Abfaltung des Embryos, ventral zum Liegen kommt und zur tubulären Herzanlage umgeformt wird. Am 22. bis 23. Tag beginnen

die ersten spontanen Kontraktionen und wenige Tage später kann die Blutzirkulation mittels Doppler-Ultraschalluntersuchung festgestellt werden.

Die Kontraktion des Vorhofs fungiert als Schrittmacher, da das Myokard des Atriums kontinuierlich in das des Ventrikels übergeht. Der Sinus venosus, der zusammen mit dem primitiven Atrium die Einstrohmbahn zum Herzen bildet, übernimmt später diese Funktion und bildet den Sinusknoten.

Da der rechte Teil des primitiven Ventrikels schneller wächst als die übrigen Abschnitte des Herzens wird aus dem primären Herzschlauch die Herzschleife. Dabei stülpt es sich mit fortschreitender Krümmung in die Perikardhöhle ein. Verdickungen an der dorsalen und ventralen Seite des Atrioventrikularkanal, sogenannte Endokardkissen, verschmelzen miteinander und trennen den späteren Vorhof- und Kammerbereich voneinander.

Der Sinus venosus wird in die Wand des rechten Vorhofs miteinbezogen und zum Sinus venarum umgestaltet, der später zwischen der Einmündung der oberen und unteren Hohlvene als glattwandiger Abschnitt zu erkennen ist. Der Sinusknoten kommt dabei in der rechten Vorhofwand, nahe der Einmündung der V. cava superior zu liegen. Während dieser Entwicklung kommen Zellen aus dem Sinus venosus an die Basis des Vorhofseptums und bilden dort etwa in der Mitte der vierten Woche zusammen mit Zellen des Atrioventrikularkanal den AV-Knoten und das His-Bündel. Zur selben Zeit folgt die Septierung des primitiven Ventrikels und des Atriums und sind bis zum Ende der fünften Schwangerschaftswoche abgeschlossen. Aus dem His-Bündel entstehen Fasern, die vom Atrium in den Ventrikel ziehen, sich in den linken und rechten Kammerchen aufteilen und letztendlich als Purkinje-Fasern im gesamten Kammermyokard verteilen. (Moore und Persaud 2007, DocCheck o. J.-a)

Das Erregungsleitungssystem ist bereits gut entwickelt, bis die Fasern des vegetativen Nervensystems das Herz erreichen. Sie entstehen um die fünfte Woche herum aus Neuralleistenzellen, die wiederum einer dorsalen Verdickung des Ektoderms, der Neuralplatte, entspringen. Während dieses sich weiter zum Neuralrohr entwickelt, aus dem später das Gehirn und das Rückenmark werden, verbleiben einige Neuroektodermzellen und werden zu Neuralleistenzellen. Diese wandern ins Mesenchym ein und bilden unter anderem in der Thorakalregion dorsolateral der Aorta paarige Zellmassen. Aus ihnen werden sympathische Ganglien, die segmental angeordnet neben den Wirbelkörperanlagen zu liegen

kommen. Die Ganglien verbinden longitudinal verlaufende Nervenfasern, die Trunci sympathici. Weitere Neuralleistenzellen wandern ins Herz aber auch in die Lunge und den Gastrointestinaltrakt ein. Dort bilden sie sympathische Ganglien in der Nähe oder auch im Organ. Die sympathische Versorgung erfolgt präganglionär über die intermediolaterale Säule des Seitenhorns der thorakolumbalen Rückenmarkssegmente und über die ventralen Wurzeln der Spinalnerven und die Rami communicantes albi. Die Verschaltung über eine Synapse zum zweiten Neuron erfolgt in den paravertebralen Ganglien. Mit zunehmendem Einfluss des Sympathikus auf das Herz nimmt die Herzfrequenz zu und die Komplexität der Herzschlagvariationen nimmt ab.

Das parasympathische Nervensystem entnimmt seine präsynaptischen Fasern den Kerngebieten des Hirnstamms und sakralen Abschnitten des Rückenmarks. Sie verlassen den Hirnstamm über verschiedene Hirnnerven, wie zum Beispiel den N. oculomotorius, den N. facialis und den N. vagus. Sie ziehen zu den einzelnen Organen und bilden in organnahen Ganglien Synapsen mit dem zweiten Neuron. (Moore und Persaud 2007) Der Parasympathikus erlangt erst im späteren Verlauf der Schwangerschaft zunehmend Einfluss auf die Herzfrequenz und bildet dann den Gegenpol zum bisher überwiegenden Sympathikus. Das Herz wird außerdem größer und der Fetus erlangt die Möglichkeit das Herzzeitvolumen durch das Schlagvolumen zu kontrollieren und nicht nur durch die Herzfrequenz. Das Herz wird also wieder langsamer und die Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlages nimmt ab.

4.3 Technische Möglichkeiten der fetalen Zustandsdiagnostik

Bereits im 17. Jahrhundert begannen Geburtshelfer den fetalen Herzschlag zu ermitteln. Zu diesem Zeitpunkt nur zum Nachweis einer bestehenden Schwangerschaft. 1843 wurde zum ersten Mal eine Veränderung der fetalen Herzfrequenz während der Schwangerschaft und der Geburt von Kennedy beschrieben. B.S. Schultze führte eine detaillierte Analyse durch und von Winkel stellte 1889 fest, dass eine Herzfrequenz von unter 100/min oder über 160/min Zeichen für fetale Asphyxie seien. Weitere Zusammenhänge konnten erst erkannt werden, als eine kontinuierliche Messung der fetalen Herzfrequenz möglich wurde. Ergänzt wird diese Untersuchung durch die von Saling 1961 eingeführte Methode der intermittierenden Bestimmung des Säure-Base-Haushaltes aus Fetalblut des vorangehenden Teils.

Erst im 20. Jahrhundert wurde ein Zusammenhang zwischen der fetalen Morbidität und Mortalität und der Reduktion der utero-plazentaren Durchblutung hergestellt. Es folgten zahlreiche Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der fetalen Oxygenierung, bis die Arbeitsgruppen um Saling, Hammacher, Hon und Caldeyro-Barcia Techniken entwickelten, die es ermöglichen sollten, den fetalen Zustand während der Schwangerschaft und der Geburt zu kontrollieren. Seit dem konnte in den letzten 50 Jahren die fetale Sterblichkeit auf 0,5% reduziert werden. (Künzel 2002)

Zur Überwachung des Feten während der Schwangerschaft und der Geburt haben sich mehrere andere Systeme etabliert. Methode der Wahl ist das Kardiotokogramm. Es misst die fetale Herzfrequenz und die Wehentätigkeit kontinuierlich. Weiterhin steht die Dopplersonographie zur Verfügung. Sie ermöglicht die Untersuchung maternaler und fetaler Gefäße und einen nichtinvasiven Einblick in die Gebärmutter und den Zustand des Feten. (Künzel 2002)

Zur genaueren Diagnostik der fetalen Schlag-zu-Schlag-Variabilität und fetaler Arrhythmien können elektrophysiologische Methoden hinzugezogen werden. Dazu gehören das fetale Elektrokardiogramm und das Magnetokardiogramm. Ersteres hat den Nachteil, dass es nicht über die gesamte Schwangerschaft hinweg zuverlässig detektiert. Das Signal kann durch Bewegungen der Abdominalmuskulatur gestört werden und es wird zwischen der 28. und 32. SSW schwächer. Es wird angenommen, dass die Zunahme der Vernix caseosa Ursache dafür ist. (Peters et al. 2001)

Diese Arbeit befasst sich mit den Unterschieden und den Gemeinsamkeiten des CTG und MKG. Deswegen werden diese beiden Methoden im Folgenden genauer beschrieben.

4.3.1 Kardiotokographie

Das Kardiotokogramm ist das am weitesten verbreitete Mittel zur Überwachung des Fetus während der Schwangerschaft und vor allem während der Geburt. Auf eine Hypoxie reagiert die fetale Herzfrequenz als erster Parameter und erlaubt es somit, frühzeitig zu handeln.

Das CTG wird nicht routinemäßig während der Schwangerschaft eingesetzt, sondern hat sich in der Prävention bei bekannten Risikofaktoren durchgesetzt. Solche Faktoren sind zum Beispiel Hydramnion, Diabetes mellitus, Placenta praevia, Mehrlingsschwangerschaft, Oligohydramnion, Blutungen vor der 28. SSW, ein totes Kind in der Anamnese, Hypertonie,

besondere soziale oder psychische Belastungen, Plazentainsuffizienz, Vorzeitige Wehen und ein Alter der Mutter über 35 Jahren. (Künzel 2002)

Wie der Name es andeutet besteht das CTG aus zwei Untersuchungen. Zum einen das Tokogramm und zum anderen das Kardiogramm.

Das Tokogramm misst die Uteruskontraktionen und ist in Zusammenschau mit der Herzfrequenz ein wichtiger Marker für den Zustand des Fetus. Die Kontraktionen können intern und extern abgeleitet werden. Extern wird ein Stift in Höhe des Fundus uteri angebracht. Bei einer Wehe verändert er die Lage und übermittelt diese als elektrisches Signal. Bei der internen Ableitung kann man zusätzlich zum Zeitpunkt die Stärke der Wehe bestimmen. Dies ist nur während der Geburt bei gesprungener Fruchtblase möglich und gilt heute als obsolet.

Beim Kardiogramm hat sich die Sonokardiographie durchgesetzt. Ein Ultraschall-Dopplersignal erfasst über einen Breitstrahlaufnehmer die Bewegungen der fetalen Herzklappen und ermittelt dadurch die Herzfrequenz. Dazu muss der Schallkopf über dem ungeborenen Herzen angebracht und bei Bewegungen des Feten korrigiert werden. Besonders bei adipösen Patientinnen wird dies häufig notwendig. Bei Signalverlust unter der Geburt, zum Beispiel durch vermehrte Unruhe der Mutter oder schwer einzuschätzende fetale Herzfrequenzmuster, gibt es noch die Möglichkeit der internen Ableitung. Sie ist wie die interne Tokographie erst möglich, wenn die Fruchtblase eröffnet und der Muttermund um etwa 1-2 cm dilatiert ist. Dazu nutzt man eine Elektrode die am vorangehenden Teil des Fetus angebracht wird um die kindliche Herzfrequenz abzuleiten. Zum Beispiel kann eine Schraubelektrode am Skalp des Feten platziert werden, dann wird die R-Zacke ermittelt und die R-R-Intervalle aufgezeichnet. (Künzel 2002)

Das externe ultraschallgestützte Kardiogramm des CTG gibt nur die Frequenz der stärksten Echosignale wieder und diese beinhalten, wie erwähnt, die Bewegungen der Herzklappen und der Herzwand. Es ist also bei jedem Herzschlag ein komplexes Ultraschallsignal zu erwarten, das sich auch noch stetig ein wenig ändern kann und mehrere starke Signale beinhaltet. Hier liegt eines der Probleme, mit denen die auswertenden Algorithmen arbeiten müssen. Da nur die Herzfrequenz ermittelt werden soll, wird das Signal mittels Hüllkurve als Ganzes erfasst und seine Periodizität festgehalten. Außerdem erfolgt die Aufzeichnung der Ultraschallsignale nicht synchron mit den Herzschlägen, sondern immer etwas vor den fetalen QRS-Komplexen (Abbildung 1). Das ist mit Erfassung der Klappenöffnung der AV-

Klappen im Ultraschall erklärbar, die vor dem Beginn der Kammererregung eintritt. Um Fehler durch nicht aufgezeichnete oder zu viel detektierte Schläge zu minimieren, werden von verschiedenen Herstellern obere und untere Grenzen für die fetale Herzfrequenz festgelegt und ebenso Grenzen für die Herzfrequenzänderungen. Diese Maßnahmen ermöglichen eine sichere Identifizierung der fetalen Herzfrequenzkurve und damit des fetalen Zustandes. Allerdings geht die Schlag-zu-Schlag-Variabilität im Detail verloren. (Baffa et al. 1995)

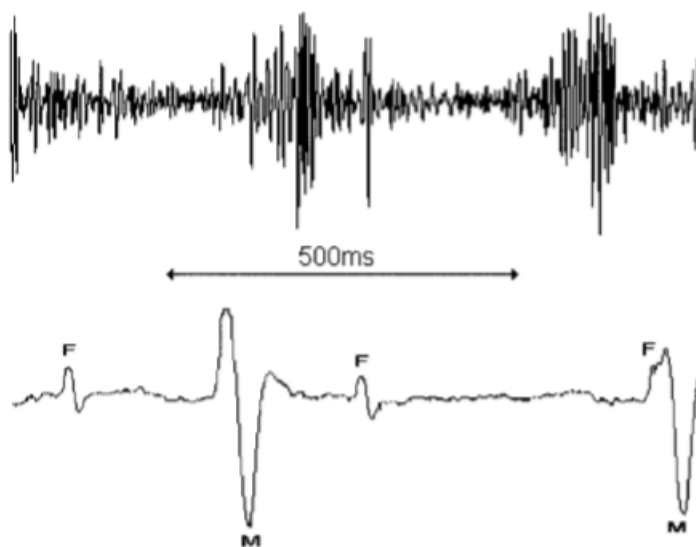


Abbildung 1: (entnommen aus (Peters et al. 2001), das Reflexionssignal (oben) wie es vom CTG aufgezeichnet wird, erscheint vor dem fetalen QRS-Komplex (F).

Dawes und Redman entwickelten in den 80er Jahren einen Computeralgorithmus, der aus den detektierten Herzfrequenzmustern über eine Variabilitätsanalyse HRV-Parameter (Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability)) zur Bestimmung der im CTG genutzten Langzeit (LZV)- und Kurzzeitvariation (KZV) berechnet. (Dawes und Redman 1992, David et al. 2007) Die LZV ist die Differenz zwischen höchster und niedrigster HF über einminütige Abschnitte. Für die KZV wird die mittlere Herzfrequenz über einem bestimmten Fenster (z.B. 1,2s) und über die Autokorrelationsfunktion ermittelt, um Artefakte und oben genannte Probleme der Herzschlagregistrierung zu minimieren. Nach Dawes und Redman wird jede Minute in 16 Abschnitte je 3,75s geteilt und für jeden Abschnitt die mittlere Herzfrequenz

berechnet. Diese werden sowohl als Schläge pro Minute (beat per minute – bpm) als auch in Pulsintervalle in Millisekunden angegeben. Beispielsweise hat eine Herzfrequenzreihe von 120 bpm ein Pulsintervall von 500ms. Die Kurzzeitvariation ergibt sich dann aus den Änderungen der Durchschnittswerte. (Schiermeier et al. 2007, Pardey et al. 2002)

Dies und die geringe Abtastrate der ultraschallbasierten Messsysteme verhindern allerdings die Erfassung vagaler und schneller sympathischer Rhythmen. Diese liegen etwa in dem Bereich von 0,4-1,7 Hz (David et al. 2007), die Auflösung der Messung nach Mittelung über 3,75sec ergibt $< 0,13$ Hz. Für 0,4Hz beispielhaft an Abbildung 2 zu sehen.

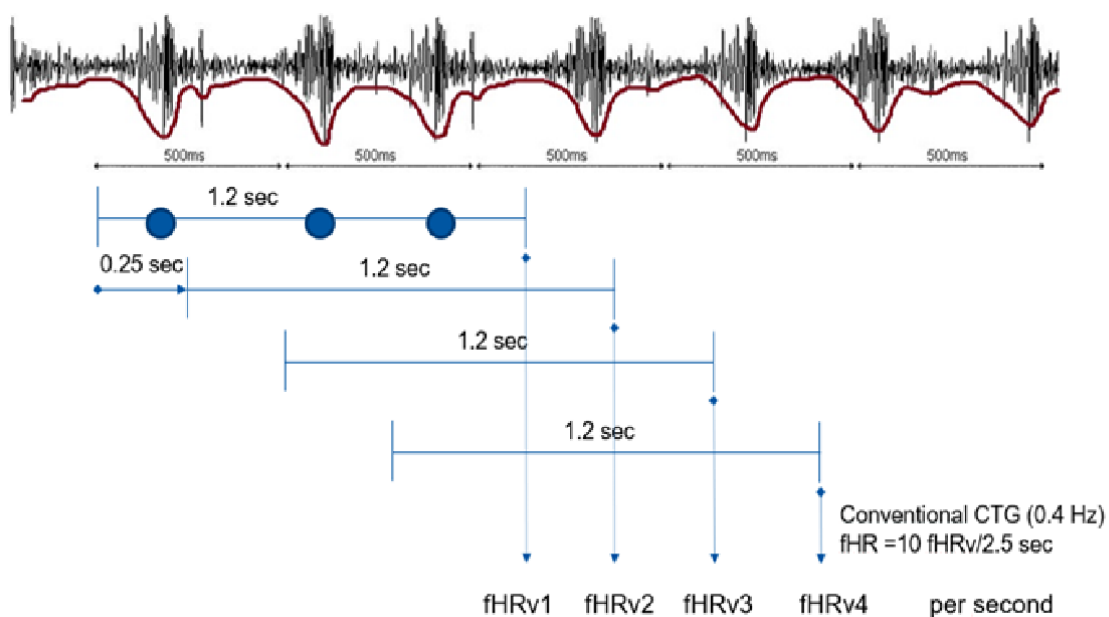


Abbildung 2: Herzfrequenzbestimmung im CTG

Mittels Hüllkurve und Autokorrelationsfunktion werden im Huntleigh-System 10 fHR-Werte für jede 2,5s errechnet und gemittelt. Somit hat jede Minute 24 Pulsintervalle (ms). (Prof. Dr. U. Schneider, 2018)

Neben der automatisierten Auswertung kann die Messung für die visuelle Beurteilung graphisch in je einer Kurve für die fetale Herzfrequenz (Abbildung 3) und die Tokographie bei konstanter Geschwindigkeit aufgezeichnet werden. Diese Auswertung ist dann abhängig vom Untersucher und der Erfahrung, die dieser mitbringt. Betrachtet werden wie in der automatisierten Ergebnisermittlung die für das CTG typischen Parameter: die basale Herzfrequenz, die Oszillationsamplitude, Akzelerationen und Dezelerationen. (Künzel 2002)

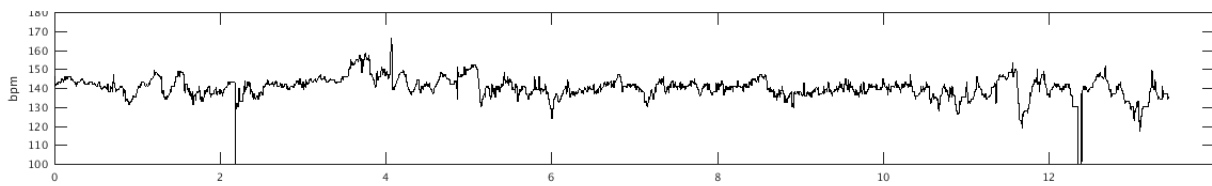


Abbildung 3: CTG – Herzfrequenzreihe. x-Achse Zeit in Minuten, y-Achse fHF in bpm. 2 Artefakte nach der zweiten und zwölften Minute sind zu erkennen.

4.3.2 Magnetokardiogramm

Das Magnetokardiogramm (MKG) ist im Gegensatz zum CTG, wo eine am Skalp befestigte Elektrode benötigt wird, auch nichtinvasiv in der Lage jeden einzelnen Herzschlag des Fetus zu detektieren und damit jedes Schlag-zu-Schlag-Intervall korrekt als variable Herzfrequenz wiederzugeben. (Schiermeier et al. 2007) Dazu erfasst es die zeitgleich zu den elektrischen Feldern entstehenden magnetischen Felder des fetalen Herzens. Diese Felder können im Gegensatz zu den elektrischen Feldern im fEKG, sicherer abgeleitet werden, da sie nicht vom umgebenden Gewebe beeinflusst werden. Die Sensoren werden berührungsfrei über dem Abdomen der Mutter positioniert und können dadurch auch nicht durch mögliche Bewegungen verschoben werden. (Lewis 2003) Die magnetischen Felder des fetalen Herzens haben eine Stärke von 10^{-12} Tesla und sind somit um ein millionstel schwächer als das Magnetfeld der Erde (5×10^{-5} Tesla). Zur Erfassung dieser schwachen Magnetfelder wird ein SQUID (superconductive quantum interference device) eingesetzt. Das magnetische Feld des fetalen Herzens ist umso stärker, je näher der Messkopf am Abdomen der Mutter platziert wird. In größerer Entfernung überwiegen die geomagnetischen und zivilisationsbedingten Störsignale. Durch eine separate Erfassung können sie von den Signalen mit dem kindlichen Herzschlag subtrahiert und störendes Rauschen minimiert werden. Zusätzlich wird die Messung in einem magnetisch isolierten Raum durchgeführt. (Peters et al. 2001, Lewis 2003) Das MKG kann sicher ab der 20. SSW ein Signal erfassen. Es kann zur Detektion von Long-QT-Syndromen, Vorhofflattern und Blockbildern im Erregungsleitungssystem des Herzens eingesetzt werden. (Peters et al. 2001) Die hohe Auflösung ermöglicht die genaue Erfassung des QRS-Komplexes aber auch die P- und die T-Welle können aufgezeichnet werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit die Morphologie der einzelnen Wellen zu untersuchen

und angeborene Herzkrankheiten und Herzrhythmusstörungen früh zu diagnostizieren. Man kann das PR-Intervall, den QRS-Komplex, das ST-Intervall und die T-Welle vermessen und auswerten. Außerdem liegt die Reliabilität des MKG bei knapp unter 100% im Vergleich zum fEKG mit 60% und dem Dopplerultraschall mit >95%. Die Amplituden der einzelnen Komponenten sind von der Entfernung des fetalen Herzens zu den Messsonden abhängig, die während der Messung nicht bekannt ist, weswegen diese nicht zur Auswertung genutzt werden können. (Peters et al. 2001) Durch diese Berührungslosigkeit, ist das MKG eine sowohl für Mutter als auch Kind sichere Methode zur Erfassung der Herzaktion. Die erkennbaren QRS-Komplexe der Einzelschläge werden gemittelt und ermöglichen die Identifikation nahezu aller Herzschlagkomplexe, die dann zur Ermittlung der Herzzeitintervalle genutzt werden.

Nachteile des Verfahrens sind die Größe, die Kosten und die Komplexität der erforderlichen Instrumente. (Peters et al. 2001) Denn die Quanteninterferenzeinheit (SQUID) wandelt mit Hilfe quantenmechanischer Effekte im supraleitenden Zustand schwache magnetische Felder in elektrische Spannung um. Dazu benötigt sie eine adäquate Kühlung, die mit Hilfe von Helium im isolierten Kryostat gewährleistet wird. Das Kühlmittel muss in einer entsprechenden Vorrichtung aufbewahrt werden. Weiterhin müssen die Sensoren, um sie bestmöglich positionieren zu können, frei beweglich sein. Eingebettet im Kryostat wird dafür ein externer Schwenkarm notwendig. (Rudolph 03.07.2012)

Der Vorteil des MKG liegt in seiner hohen Detektionsrate, die eine genaue Schlag-zu-Schlag-Variabilitätserfassung und somit eine Auswertung der schnellen vagalen und sympathischen Rhythmen erlaubt. (Schiermeier et al. 2007) Die entstehenden Kurven können äquivalent zu denen des CTG und EKG ausgewertet werden (Abbildung 4).(Schiermeier et al. 2005)

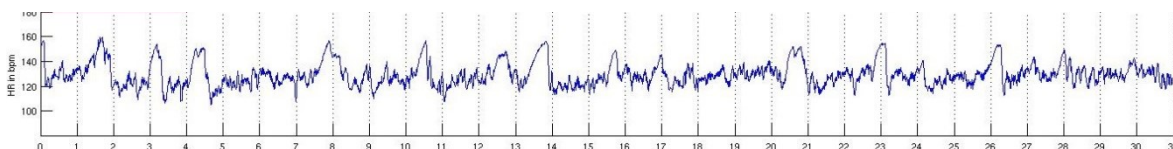


Abbildung 4: MKG-Herzfrequenzreihe. x-Achse Zeit in min, y-Achse fHF in bpm

4.4 Intrauterine Wachstumsrestriktion und ihre Bedeutung für den Menschen

Die intrauterine Wachstumsrestriktion wird häufig nach der englischen Bezeichnung „intrauterin growth restriction“ mit IUGR abgekürzt und im Folgenden weiter so verwendet. Sie beschreibt eine Entwicklung bei der ein Fetus sein genetisches Wachstumspotential nicht ausschöpft. Die häufigste Ursache ist eine Plazentainsuffizienz. Man unterscheidet hier die frühe IUGR und die späte IUGR, die sich in ihren Definitionskriterien und der Dekompensationskaskade, die die Kinder durchlaufen, unterscheidet. (Gimenez et al. 2016) Sie geht in der Regel mit einer asymmetrischen Kindsentwicklung einher. Als weitere Ursachen kommen genetische oder syndromale Erkrankungen und intrauterine Infektionen, und mütterliche Erkrankungen in Frage (zum Beispiel Gestationsdiabetes, Autoimmunerkrankungen, Nierenerkrankungen, Anämie, Hypertonie, Drogenabusus).(Geva et al. 2006)

Die intrauterine Wachstumsrestriktion wird für 25% aller Totgeburten verantwortlich gemacht. Auch postnatal sind die Neugeborenen gefährdeter. (DocCheck o. J.-b) Klinisch gut bekannte Komplikationen sind Hypoglykämie, Temperaturinstabilität und Darmmotilitätsstörungen. (Staneva et al. 2002) Auch das Letalitätsrisiko liegt höher. (Lawn et al. 2005) Zum Beispiel wird der plötzliche Kindstod mit einer Fehlentwicklung des Erregungsleitungssystems des Herzens und eventuell des vegetativen Nervensystems assoziiert. (Moore und Persaud 2007) Weitere Unterentwicklungen am ZNS mit verzögerter kognitiver Entwicklung sind möglich. Frühgeborene haben ein reduziertes Kortikolumen (Peterson et al. 2000), insbesondere in den sensomotorischen und parieto-okzipitalen Regionen. Außerdem ist in der Kindheit der Frühgeborenen und der Kinder nach intrauteriner Wachstumsrestriktion die mittlere kognitive Kompetenz geringer, als in Kontrollgruppen. Das beinhaltet assoziative und höher geordnete kortikale Funktionen wie spezifische Sprachaufgaben, visuell-motorische Funktion, Exekutivfunktionen und Lernen und Gedächtnis in visuell-auditorischen Tests mit Frühgeburtlichkeit, neonatalen Komplikationen und der mütterlichen Ausbildung als Kovariablen. Besonders die Kinder nach intrauteriner Wachstumsrestriktion hatten ein doppelt so hohes Risiko in den verschiedenen Domänen der kognitiven Funktionen in abnormale Bereiche zu fallen. Laut einer Studie von Geva et al. trägt intrauterine Wachstumsrestriktion zur geringen aber signifikanten Reduktion des Intelligenzquotienten und zu Schwierigkeiten mit der kreativen

Problemlösung, der Aufmerksamkeit, bei Exekutiv- und visuell-motorischen Funktionen und bei höhergradigen sprachlichen Fähigkeiten bei. Diese Beobachtung passte zum reduzierten Hirnwachstum, besonders im Frontallappen. (Geva et al. 2006, DocCheck o. J.-b)

Auch kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus werden im späteren Leben häufiger beobachtet. (Barker 2004b) Denn eine chronische Einschränkung der Durchblutung des Uterus beeinträchtigt den Sauerstoff- aber kaum den Glukosetransport. Daher wird eine frühzeitige Programmierung des Stoffwechsels mit Insulinresistenz, Hypoaminoazidämie und Hyperammonämie angenommen. Diese geht bis ins Erwachsenenalter mit einem metabolischen Syndrom, das heißt Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und abdomineller Adipositas, einher. (Staneva et al. 2002)

Dabei zeigte sich, dass eine rasche Gewichtszunahme in der Kindheit die Auswirkungen eines beeinträchtigten pränatalen Wachstums verstärken. Denn dieser Aufholprozess ist nicht in der Lage die während der Entwicklung entstehenden Mängel, zum Beispiel geringere Zellzahl verschiedener Organe, zu kompensieren. Kinder, die nach einer Wachstumsrestriktion ihr ihrem Alter entsprechendes Idealgewicht erreichen, erreichen es wahrscheinlich mit einem höheren Fettanteil, anstatt zum Beispiel mit vermehrter Muskelmasse. Dies wiederum erhöht die Insulinresistenz und die Wahrscheinlichkeit auf Folgekrankheiten im Erwachsenenleben. (Barker et al. 2002, Barker 2004a) Auch der Zeitpunkt, in dem die mangelnde Versorgung des Feten einsetzt, spielt eine Rolle. Wenn zum Beispiel die Mutter selbst während der Konzeption an Unterernährung leidet, zeigen sich im späteren Leben des zukünftigen Menschen ein erhöhtes Serumcholesterin und erhöhte Raten an kardiovaskulären Erkrankungen. Wenn der Fetus erst im mittleren oder späten Schwangerschaftstrimenon einer Mangelversorgung ausgesetzt ist, führt dies zur Insulinresistenz und beeinträchtigten Glukosetoleranz. Dies kann man auf zeitliche Unterschiede der vulnerablen Phasen in der Entwicklung einzelner Organe zurückführen. (Roseboom et al. 2001, Barker 2004a, Ravelli et al. 1998)

Niedriges Geburtsgewicht ist ebenso im späteren Leben mit einem erhöhten Stresslevel mit erhöhten Cortisolspiegeln und einem proportional erhöhtem Blutdruck assoziiert. (Phillips et al. 2000, Barker 2004a)

4.5 Allgemeine Einführung in die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Bereits 1965 stellten Hon und Lee fest, dass fetales Unwohlsein in der Herzfrequenzvariabilität (HRV) nachgewiesen werden konnte, bevor sich die Herzfrequenz selbst veränderte.

Die HRV beschreibt die unterschiedliche Distanz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzaktionen und setzt sich aus einer Vielzahl an Parametern zusammen, die die Varianz, Rhythmik und Komplexität einer Zeitreihe beschreiben. Zur besseren automatisierten Auswertung, werden die der Kammeraktivität entspringenden R-Zacken als Zeichen der vorangestellten Sinusknotenaktivität genutzt und die RR-Intervall-Längen bestimmt. Daraus ergibt sich zunächst ein RR-Tachogramm. Genutzt werden für die meisten HRV-Indizes NN-Intervalle (normal to normal), für die abweichende Herzschläge wie Extrasystolen aus den RR-Zeitreihen herausgefiltert werden müssen um ein NN-Tachogramm zu erhalten.

Zunächst gab es Untersuchungen der HRV auf EKG-Basis bei Diabetikern um eine autonome Polyneuropathie zu diagnostizieren und 1977 zeigte Wolf et al., dass nach einem Herzinfarkt eine verminderte HRV mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Seit den 80er Jahren folgten weitere Studien, die die klinische Relevanz der HRV immer weiter verdeutlichten und die Bedeutung der autonomen Regulation beleuchteten. (Pyorala et al. 1996, Schiermeier et al. 2005, Schiermeier et al. 2007)

Eine normal ausgeprägte HRV gilt als Zeichen der intakten autonomen Regulation. In Ruhe überwiegt der Parasympathikus. Die HF sinkt und die HRV steigt. Bei Aktivierung des Sympathikus verhält es sich genau andersherum. Das autonome Nervensystem wird auch durch Respiration, Hormone und andere regulierende Systeme beeinflusst. Eine reduzierte HRV wird mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert, weshalb sich der Parameter in weiteren Fachgebieten der Medizin durchgesetzt hat, zum Beispiel in der Kardiologie, Endokrinologie, Neurologie und Arbeits- und Sportmedizin. (Sammito et al. 2014, TaskForce 1996, Esperer et al. 2003)

In der Geburtshilfe bewies die Analyse der Herzfrequenzvariabilität nicht auf Grundlage des zwar genaueren aber oft schwer zu detektierenden fetalen EKGs sondern auf Grundlage spezieller CTG-basierender fetaler Herzfrequenzmuster ihre Vorteile.(Künzel 2002) Bereits 1978 wurde ein Scoringssystem bestehend aus der basalen fetalen HF, Akzelerationen, Dezelerationen, der Variabilität der HF und der fetalen Aktivität untersucht, die den bis dahin vorherrschenden Methoden überlegen war.(Krebs und Petres 1978) Durchgesetzt

haben sich die Langzeit- und Kurzzeitvariabilität, mit deren Hilfe der Geburtshelfer in der Lage ist das aktuelle Wohlbefinden des Fetus einzuschätzen.

Auch die 1996 standardisierten EKG-assoziierten HRV-Parameter ändern sich mit fortschreitendem Gestationsalter. (TaskForce 1996) Die HRV steigt an und wird komplexer, weshalb sie zur Bewertung der Entwicklung des autonomen Nervensystems herangezogen werden kann. (Van Leeuwen et al. 1999, Van Leeuwen et al. 2003) Gerstner et al. bestätigten einen Zusammenhang zwischen einer steigenden HRV und der fortschreitenden Schwangerschaft. (Gerstner et al. 2010) Mit dem MKG ergab sich weiterhin eine gute Methode die fetalen Herzerregungszyklen sicher über den kompletten Zeitraum der zweiten Schwangerschaftshälfte und auch früher zu detektieren und auszuwerten.

Die etablierten fetalen HRV-Parameter können am CTG und äquivalent am MKG visuell und automatisiert eingeschätzt oder mittels Methoden der linearen und nichtlinearen Analyse wie am EKG untersucherunabhängig quantifiziert werden. (Sammito et al. 2014, Esperer et al. 2003)

4.5.1 Etablierte fetale Herzfrequenzmuster in der CTG-Analyse

Die visuelle Auswertung hat sich wie folgt am CTG etabliert und ist im Folgenden Grundlage für die visuelle Einschätzung der fetalen Verhaltenszustände.

1. basale Herzfrequenz

Die basale Herzfrequenz variiert mit dem Alter des Fetus. In der 6ten SSW ist sie niedrig und steigt mit dem Sauerstoffbedarf bis zur 9ten Woche auf 170bpm (beats pro minute). Danach fällt sie wieder bis zur 15ten Woche und pegelt sich mit steigendem Einfluss des N. vagus während der Entwicklung bei 120-140bpm bis zum Ende der Schwangerschaft ein. Dabei ist sie abhängig von der fetalen Aktivität. Wenn der Fetus sehr aktiv ist steigt sie, ohne dass es Unwohlsein bedeutet und in Ruhe sinkt sie wieder. Indirekt können noch Chemo- und Barorezeptoren über das vegetative Nervensystem Einfluss nehmen. Beispielsweise bei sinkendem Sauerstoffangebot oder Hypertonie wird der Parasympathikus aktiviert und verlangsamt die Herzfrequenz. (Künzel 2002, Gauge und Henderson 2003, Pillai und James 1990a)

2. Oszillation

Ebenfalls zur Einschätzung der längerfristigen Sauerstoffversorgung des Feten wird die Oszillation betrachtet. Sie wird auch Bandbreite genannt und beschreibt den Bereich zwischen dem höchsten und niedrigsten Umkehrpunkt der physiologischen Schwankungen um den basalen Wert der Herzfrequenz. Beim gesunden Fetus liegt er zwischen 5-25 bpm. Er ist Ausdruck der Anpassungsfähigkeit der Fetus an wechselnde Durchblutungsverhältnisse. Bei einem intakten autonomen Nervensystem und physiologisch funktionierenden sympathischen und parasympathischen Bahnen werden die Herzfrequenz und das Auswurfvolumen stetig an die Bedürfnisse des Körpers angepasst. Eine im Normbereich liegende Schwankung der Herzfrequenz zeigt somit eine korrekte Verbindung zwischen Cortex, Mittelhirn, Vagus und Reizleitungssystem des Herzens. (Gauge und Henderson 2003)

In einer frühen Schwangerschaftswoche, etwa vor der 28-30., ist der Zustand einer geringen Oszillation physiologisch, da das zentrale Nervensystem noch nicht ausreichend entwickelt ist. Später kann es ein Hinweis auf eine manifeste Hypoxie sein, denn bei einem mangelnden Sauerstoffangebot kann das autonome Nervensystem nicht auf Stresssituationen oder die Stoffwechselansprüche des Körpers reagieren. Die korrekte Oszillationsamplitude kann nur aufgezeichnet werden, wenn die korrekten Schlag-zu-Schlag-Intervalle abgeleitet werden. (Gauge und Henderson 2003)

In neueren Publikationen haben sich die Kurzzeitvariation (KZV) und Langzeitvariation (LZV) als Bezeichnung in der Auswertung des CTG etabliert. Die LZV ist dabei anschaulich gesprochen die Schwingung in der Kurve. Die KZV überlagert dabei diese Schwingung sägezahnmusterartig. (siehe Kapitel 4.3.1.) Sie ist der zuverlässigere Parameter für fetales Wohlbefinden, da sich in ihr vor allem fetale Aktivität, Schlaf-Wach-Periodik und fetale Regelmechanismen widerspiegeln. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Kurzzeitvariabilität und einer fetalen Gefährdung besteht. (Street et al. 1991, Kuśnierczak 2008, Dawes et al. 1992)

3. Akzelerationen

Neben der basalen Herzfrequenz und der Oszillationsamplitude sind unter anderem Akzelerationen im Kurvenverlauf zu erkennen. Sie zeichnen sich durch einen kurzfristigen Anstieg der Herzfrequenz um 15 oder mehr Schlägen pro Minute über das basale Niveau über mindestens 15 Sekunden aus. Sie sind ein Zeichen für Kindsbewegungen,

Wehentätigkeit und für ein intaktes sympathisch-parasympathisches Regelsystem. Bei vermehrter Aktivität des Fetus treten mehr Akzelerationen auf, bei schlafenden Ungeborenen oder Sedativaeinnahme der Mutter sinkt ihre Anzahl. Außerdem sind sie ein Zeichen für die Entwicklung des Feten. Denn mit steigender Gravidität, steigt die Anzahl beobachteter Akzelerationen. Die Abnahme der Höhe und Häufigkeit der Akzelerationen können auch ein Zeichen für fetale Wachstumsrestriktion sein. (Gauge und Henderson 2003, Künzel 2002)

4. Dezelerationen

Dezelerationen sind durch einen Abfall der fetalen Herzfrequenz unter die Baseline gekennzeichnet. In frühen SSW treten sie noch vermehrt physiologisch auf. Später sind sie je nach zeitlichem Bezug zu einer Wehe oder der Lage der Mutter verschiedenen Ursachen zuzuschreiben. (Künzel 2002, Gauge und Henderson 2003)

4.5.2 Etablierte HRV-Parameter in der MKG-Analyse

4.5.2.1 Lineare HRV-Analyse

Zu der linearen HRV-Analyse gehören die Methoden des Zeit- und Frequenzbereichs.

Die Analyse der Zeitbereichsindizes entspringt der deskriptiven Statistik und der geometrischen Methoden. Für ersteres werden die absoluten NN-Intervalle und die sukzessiven NN-Intervallvarianzen mathematisch berechnet. Für letzteres werden geometrische Formen wie Balkendiagramme und HRV-Dreiecksindizes für die Darstellung der Verteilung der Schlagintervalle genutzt. (Esperer et al. 2003, Sammito et al. 2014)

Häufig genutzte Zeitbereichsindizes sind:

NN	normal to normal interval: Abstand zweier normaler Herzschläge
SDNN	Standard deviation of NN intervals: Standardabweichung aller NN-Intervalle (in ms)
RMSSD	Root Mean Square of successive differences: Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (in ms)
pNN 50	Prozentsatz aufeinander folgender NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen

SDNN ist ein Parameter der sympathischen und vagalen Modulation, wobei die sympathische mit steigender Dauer der Herzfrequenzaufzeichnung überwiegt. (Esperer et al. 2003, Schneider et al. 2009) RMSSD ist dagegen ein rein vagaler Parameter. Der Quotient aus SDNN und RMSSD beschreibt demnach die sympatho-vagale Balance. (Schneider et al. 2008) pNN 50 kann der parasympathischen Aktivität zugeordnet werden. (Esperer et al. 2003, Sammito et al. 2014)

Für die Frequenzbereichsparameter wird das Signal als eines aus einer Vielzahl bestehender Schwingungen verstanden. Es beinhaltet alles zwischen ultraniederfrequenten und hochfrequenten RR-Oszillationen. Zum Trennen der einzelnen Komponenten werden nichtparametrische Methoden, wie der schnellen Fourier-Transformation oder parametrische Techniken wie der Autoregressiven Moving-Average-Prozesse genutzt.

Häufig genutzte Frequenzbereichsindizes mit den Frequenzbereichen bei Erwachsenen und in Klammern die etablierten Bereiche bei Feten (David et al. 2007) sind:

TP	total power oder power spectral density (PSD; in ms^2): Gesamtspektrum der Varianz der RR-Intervalle im gewählten Zeitintervall (Frequenzbereich: 0–0,4 Hz)
VLF	very low frequency (in ms^2): Leistungsdichtespektrum im sehr niederfrequenten Bereich von 0,003 - 0,04 Hz (fetal 0,02 - 0,08 Hz)
LF	low frequency (in ms^2): Leistungsdichtespektrum im niederfrequenten Bereich von 0,04 - 0,15 Hz (fetal 0,08 - 0,2Hz)
HF	high frequency (in ms^2): Leistungsdichtespektrum im höherfrequenten Bereich von 0,15 - 0,4 Hz (fetal 0,4 - 1,7Hz)

Die verschiedenen Frequenzen und Amplituden können verschiedenen physiologischen Prozessen beziehungsweise Regelsystemen zugeordnet werden. VLF und zum überwiegenden Teil auch LF sind Zeichen für die Aktivität und beim Fetus für die Reifung des Sympathikus, HF dagegen für den Parasympathikus. Dementsprechend ist der Quotient aus LF und HF ein Wert für die sympatho-vagale-Balance. (Sammito et al. 2014) Auch VLF und HF können in Bezug gesetzt werden und beschreiben das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus. Mit steigendem GA eines gesunden Fetus nimmt der Quotient ab.

(Zhuravlev et al. 2002) Auffällig ist die Lücke im Leistungsdichtespektrum bei Feten zwischen 0,2 und 0,4Hz. In diesem Bereich konnten David et al. keine Leistung bei Ungeborenen messen und benannten ihn deswegen zusätzlich ‚intermediate‘. (David et al. 2007)

Die HRV-Spektralanalyse bewährte sich in einer Reihe von Studien, in denen die berechnete HRV bei kardialen Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, arrhythmogene Synkope, diabetischer autonomer Neuropathie und Herztransplantation signifikant reduziert waren. (Esperer et al. 2003)

4.5.2.2 Nichtlineare HRV-Analyse

Die HF wird ununterbrochen vom autonomen Nervensystem moduliert, was den Verdacht nahe legt, dass die HRV nicht vollständig durch die linearen Modelle dargestellt wird. Dass es ein hochkomplexer Parameter ist, beweisen inzwischen mehrere Studien, die signifikante Komplexitätsindizes eingeführt haben. (Chaffin et al. 1991, Shono et al. 1991) Denn sie sind in der Lage, Abweichungen in den RR-Zeitintervallreihen nachzuempfinden, während diese den linearen Modellen entgehen. Die Untersuchungen von Van Leeuwen et al. bestätigen, dass die nichtlineare Analyse eine höhere Sensibilität in Bezug auf die HRV besitzt. Weiterhin interessant ist, dass die Komplexität des Signals mit steigendem GA beim Fetus zunimmt und als ein Zeichen der Entwicklung gewertet werden kann. (van Leeuwen et al. 1995) Eine Abnahme der Komplexität wird dagegen mit Krankheit assoziiert. So wurde bei Postinfarktpatienten mit niedriger Komplexität ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod festgestellt. (Hoyer et al. 2002)

Die nichtlinearen HRV-Parameter stellen das Maß der Komplexität, Irregularität und nicht Vorhersagbarkeit der Herzfrequenzintervalllänge da.

In der Literatur sind inzwischen viele Parameter beschrieben und die meisten haben ihre Wirksamkeit bewiesen. Genutzt werden unter anderen die Poincaré- beziehungsweise die Lorenz-Plot-Analyse (Esperer et al. 2003) und Methoden die sich Größen der Chaostheorie wie Entropie, maximaler Lyapunovexponent und der gemittelten punktwisen Dimension annähern. (van Leeuwen et al. 1995) Hoyer et al. berechnete den autonomen Informationsfluss (AIF), der die Informationen einer Herzfrequenzfolge über einen bestimmten Zeithorizont trägt. Dieser Vorhersagehorizont wird entsprechend physiologischer Rhythmen oder Frequenzbänder gewählt. Je nach untersuchtem Oszillationsband (HF, LF, VLF) beschreibt der AIF die Komplexität des zugrundeliegenden

Teils des autonomen Nervensystems. Umso größer der Wert, desto vorhersagbarer ist die Herzfrequenzfolge hinsichtlich ihres Informationsgehaltes und desto niedriger die Komplexität. (Hoyer et al. 2008)

4.5.3 Autonome Herzfrequenzregulation bei IUGR

Auch bei Feten mit Wachstumsrestriktion ist eine Abhängigkeit der fHRV von der SSW zu erkennen. Vor der 32. Woche überwiegt die verstärkte Beanspruchung des sympathischen Anteils des ANS. Das bedeutet die mittlere Herzfrequenz ist erhöht und die Komplexität über mittlere Zeithorizonte vermindert. Der Sympathikus wird umso stärker beansprucht umso schwerer die Störung. Nach der 32. Woche sind diese Unterschiede zwischen gesunden und betroffenen Feten nicht mehr in diesem Maße nachweisbar. In Ruhe ist nur die im CTG etablierte Kurzzeitvariabilität geringer und während aktiver Phasen ist der Folgeherzschlag weniger leicht vorherzusagen wie bei gesunden Feten (Komplexitätszunahme über kurze Zeithorizonte). Das beides sind Zeichen für den regulatorischen Ausgleich mit dem Minderangebot an Nährstoffen auszukommen. (Nijhuis et al. 2000) Als Erklärung kann herangezogen werden, dass sich neben der Herzfrequenz die Anpassung des Schlagvolumens als zweites Regulativ ergibt und, dass die Minderversorgung zu einem Zeitpunkt der Schwangerschaft manifest wird, in der das autonome Nervensystem bereits einen hohen Ausreifungsgrad erreicht hat. Feten mit Wachstumsrestriktion sparen zudem energieverbrauchende Bewegungen vermehrt ein, was sich auch in der Zunahme der Komplexität widerspiegelt. (Goncalves et al. 2018)

Durch diese verringerte Reaktivität, besonders bei früher IUGR ist es schwierig ruhige von aktiven Phasen bei Feten mit Wachstumsrestriktion zu unterscheiden (siehe hierzu Abschnitt 4.6.). (Henson et al. 1984, Nijhuis et al. 2000, Baschat 2004)

Die verringerte sympathische und parasympathische Regulationsfähigkeit kann vor allem in aktiven Zuständen und bei frühen IUGR beobachtet werden. Deswegen spielt der Zeitpunkt des Eintretens des IUGR eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung der fHRV-Parameter. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von Kapaya et al. für Feten mit Wachstumsrestriktion. Wie bei gesunden Feten sinkt ihre mittlere Herzfrequenz zur Nacht aber die Kurz- und Langzeitvariation im CTG steigt nicht. (Kapaya et al. 2018, Nijhuis et al. 2000)

4.6 Fetale Verhaltenszustände

Mit zunehmendem Reifealter entwickelt ein Fetus differenzierbare physiologische neurovegetative Verhaltenszustände. Die These der Verhaltenszustände (fetal behavioral states) wurde durch die Stabilität der assoziierten Parameter über einen langen Zeitraum und ihre Veränderungen bei Zustandsänderungen bewiesen. Das gilt nach Nijhuis für Feten ab der 32. SSW. Unterschieden werden sie durch Herzfrequenzparameter, Körper- und Augenbewegungen (zusammengefasst in Abbildung 5). (Nijhuis et al. 1982)

Der ruhige Verhaltenszustand im Schlaf (1F) beinhaltet, dass, außer einiger seltener Schreckmomente, keine Augen- und Körperbewegungen aufgezeichnet werden können. (Pillai und James 1990b) Es besteht eine stabile HF (Grundlinienverschiebung um $<10\text{bpm}/3\text{min}$), die nicht über 160 bpm reicht und eine Oszillationen $<\pm 5\text{bpm}$. Isolierte (max $2/10\text{min}$) Akzelerationen (15 bpm über 15 sec) können auftreten. (Pillai und James 1990b, Hoyer et al. 2013a)

Ein aktiver Verhaltenszustand im Schlaf (2F) liegt vor, wenn eine kontinuierliche Augenbewegung und häufige Körperbewegungen festgestellt werden können. Die HF fluktuiert mit Oszillationen $>\pm 5\text{bpm}$ und häufigen Akzelerationen ($>2/10\text{min}$, $>15\text{bpm}$, $>15\text{sec}$) Sie kann die 160bpm überschreiten. Dieser Verhaltenszustand ist der beim Fetus am häufigste zu beobachtende. (Pillai und James 1990b, Hoyer et al. 2013a)

Beim ruhigen Wachsein (3F) fehlen die Körperbewegungen aber Augenbewegungen können kontinuierlich beobachtet werden. Die HF bleibt stabil mit größeren Oszillationen als bei 1F aber kleiner als in 2F. Es können keine Akzelerationen aufgezeichnet werden. Die Existenz dieses Verhaltenszustands ist umstritten, da er sehr selten und nur kurz auftritt. Im speziellen die Aufzeichnung der Augenbewegungen mittels Ultraschall, die wegweisend wären, ist nur eingeschränkt möglich, wenn das Kind ungünstig (okzipitoanterior) zum Liegen kommt. (Pillai und James 1990b)

Der Fetus ist aktiv Wach (4F), wenn er lebhafte Aktivität zeigt und viele Rumpfdrehungen vollführt, sowie kontinuierlich die Augen bewegt. Es werden langanhaltende Akzelerationen über 160bpm bis hin zur Tachykardie verzeichnet. Ähnlich zu 2F zeichnen den Verhaltenszustand eine instabile HF und starke Oszillationen $>\pm 10$ aus. Physiologischerweise tritt er erst ab der 32. SSW auf. (Hoyer et al. 2013a, Schneider et al. 2008)

Die Verhaltenszustände können postnatal ebenfalls und ausgereifter nachgewiesen werden und sind somit bereits beim Fetus und für sich allein ein weiterer Indikator für eine regelrechte neurologische Entwicklung. (Pillai und James 1990b)

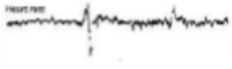


<i>Herzfrequenzmuster</i>	Typ A	Typ B	Typ C	Typ D
<i>Charakteristika</i>				
<i>Basalfrequenz (bpm)</i>	115 - 150	115 - 153	k.A.	155 - 172
<i>Oszillationsbandbreite</i>	schmal	normal	normal	kaum bestimmbar
<i>Akzelerationen</i>	selten, vereinzelt	gehäuft	keine	langdauernd,
<i>Körperbewegungen</i>	selten, 'startles'	kontinuierlich	keine	kontinuierlich
<i>Augenbewegungen</i>	keine	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
<i>Auftreten am Termin</i>	25 – 30 %	60 – 70 %	< 1%	ca. 10 %
<i>Dauer (min)</i>	3 - 38	3 - 94	k.A.	4-137
<i>Synonym</i>	Ruhiger Schlaf	Aktiver Schlaf	Ruhiges Wachsein	Aktives Wachsein

Abbildung 5: Übersicht der Habilitationsschrift von Prof. Dr. med. Uwe Schneider „Die normale intrauterine Reifung der autonomen Regulation und Einflüsse akuter und chronischer Stressreize beim menschlichen Feten – quantifiziert anhand der fetalen Herzfrequenzvariabilität“ entnommen, Angaben mit Referenz zu (Nijhuis et al. 1982), numerische Angabe nach (Pillai und James 1990b)

4.7 Score des fetalen autonomen Reifungalters: Fetal autonomic brain age score

Erstmals veröffentlichten Hoyer et al. 2013 eine Arbeit, in der ein Score vorgestellt wurde, der mit Hilfe multivariater linearer Regression universaler Entwicklungsindizes basierend auf Herzfrequenzparametern entstand. Für die Messungen wurde das MKG genutzt. Der Score besteht aus 5 Variablen: Fluktuationsamplitude (AMP), Schiefe (skewness), Komplexität (gMSE3), Herzschlagintervalldifferenzen über 5ms (pNN5) und der Baselinefluktuation abgebildet mithilfe des Quotienten VLF/LF (VLF/LF).

$$fABAS=a+b*AMP+c*skewness+d*gMSE3+e*pNN5+f*VLF/LF$$

Der erste Parameter, die **Fluktuationsamplitude**, wurde in Hoyer et al. 2013 als neuer Parameter der HRV-Indizes eingeführt. Sie basiert auf Interquantilabständen und ist widerstandsfähiger gegen Ausreißer als der etablierte Parameter SDNN. Sie steigt hauptsächlich im aktiven Verhaltenszustand mit steigendem GA an aber auch beim ruhigen Fetus ist ein leichter Anstieg erfassbar. (Hoyer et al. 2013a)

Die **Komplexität**, die die sympatho-vagale Balance widerspiegelt, wurde unter Verwendung von quantil-basierter verallgemeinerter wechselseitiger Information der verallgemeinerten Multiskalenentropie (gMSE) abgeschätzt. (Hoyer et al. 2013a) Als stärkster Wert in der Vorhersage des fetalen Alters erwies sich dabei die gMSE in der Skala 3 (3 Herzschlagintervalle) mit 48%. Die verschiedenen Skalen decken die verschiedenen Oszillationsfrequenzen von vagal (HF) bis sympathisch (LF) und autonom, humoral (VLF) ab. Dies erlaubt eine bessere Beurteilung komplexer Interaktionen. Die Komplexität sinkt vor allem im aktiven Zustand mit steigender SSW. (Hoyer et al. 2013b)

Mit zunehmendem Alter und aktivem Zustand werden die altersbestimmenden Parameter zusehends von äußeren und inneren Einflüssen maskiert. Die **Schiefe** (skewness) ist dennoch in der Lage anhand der vermehrten Akzelerationen und eines wachsenden Sympathikuseinflusses durch eine Verschiebung von negativen zu positiven Werten einen Vorhersagewert von 27,9% (in 10 min Aufnahmen) zu erreichen. Sie erwies sich als starker Marker, der sympathischen Reifung mit steigendem GA. Der vorher häufiger genutzte Asymetrieindex, der auf der informationstheoretischen Formulierung der Irreversibilität beruhte und die Wahrscheinlichkeit der HF Anstiegs und Abfalls betrachtete, zeigte eine

geringere Korrelation mit dem Alter. Die Schiefe nimmt im aktiven Zustand erwartungsgemäß mit dem Alter des Fetus zu. Bemerkenswert ist, dass auch im ruhigen Verhaltenszustand der Wert ansteigt. (Hoyer et al. 2013b) Er spiegelt den vagalen Rhythmus wider.

Die schnellen vagalen Einflüsse gehen über pNN5 in den Score ein. Er erfasst **Herzschlagintervalldifferenzen über 5ms**. pNN5 erwies sich als vorhersagestärksten neben pNN10 und pNN20 und zeigt damit, wie niedrig der fetale Fluktuationbereich von Herzschlagintervallen ist. Im Vergleich wird für die Einschätzung der HRV bei Erwachsenen pNN50 genutzt. (Hoyer et al. 2013a)

Die Baselinefluktuation wird mithilfe des Quotienten **VLF/LF** erfasst. Das heißt sie ist abhängig von der sympatho-vagalen Modulation und kann selbst als ein Prädiktor der fetalen Reifung betrachtet werden. Umso stabiler die Grundlinie, desto weiter entwickelt der Fetus. (Hoyer et al. 2013a)

Die mittlere Herzfrequenz wurde ebenfalls als Parameter, der in der Geschichte häufig genutzt wurde, angeboten aber das Modell schloss ihn nicht mit ein.

Sowohl die Amplitude, die Schiefe, die Komplexität als auch pNN5 sind robuster gegen Artefakte und Ausreißer als ihre etablierten Vorgänger und damit im Rahmen des Scores besser geeignet das Reifealter der fetalen autonomen Regulation abzuschätzen. Die entstandenen Modelle wurden mit Hilfe der zur Untersuchung vorhandenen MKG-Daten der AG „Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation“ des Universitätsklinikums Jena, die 70/30 gesplittet wurden, cross-validiert und es konnte ein signifikantes Ergebnis erreicht werden.

In Abhängigkeit vom Verhaltenszustand erbrachten die einzelnen Parameter unterschiedlich gute Vorhersagewerte. Im ruhigen Zustand konnten alle Parameter außer der Fluktuationsamplitude signifikant das Reifealter der fetalen autonomen Regulation abschätzen. Am stärksten waren der Parameter der Komplexität und pNN5. Im aktiven Zustand erwiesen sich alle Parameter, außer VLF/LF als signifikant. Die stärksten waren die Schiefe und die Fluktuationsamplitude. In das multivariate Modell gingen dementsprechend am stärksten die Amplitude, die Schiefe und die Komplexität ein. Aber auch pNN5 und VLF/LF wurden weiterhin berücksichtigt.

Der Score zeigte eine geringe Abhängigkeit vom Geschlecht im ruhigen Verhaltenszustand. Im aktiven Zustand konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Ebenso wie in einer Publikation von Lange et al., die keine Geschlechtsabhängigkeit der HRV-Indizes messen konnten. (Lange et al. 2005) Dieses Ergebnis wurde vor kurzem von Kapaya et al. reproduziert. (Kapaya et al. 2018)

In Hoyer et al. 2013 wurde auch die Möglichkeit des Scores untersucht, IUGR-Feten von gesunden Feten zu trennen. Es wurde festgestellt, dass bei IUGR die Alterswerte reduziert waren, während die HF aufgrund der wahrscheinlich erhöhten sympathischen Aktivität erhöht war. (Hoyer et al. 2013a) Der Score ist in der Effektivität mit der Dawes-Redman-Methodik, die auf CTG-Messungen basiert, vergleichbar. (Hoyer et al. 2014) Methodische Überprüfungen an Daten einer anderen Arbeitsgruppe (Bochum) und an kürzeren Zeitreihen (5 statt 30 Minuten) konnten zeigen, dass der fABAS auch hier zu validen Ergebnissen führt, wenn auch die Genauigkeit aus der Originalevaluierung nicht erreicht werden konnte. (Hoyer et al. 2015)

4.8 Einfluss von Reifungsalter und Verhaltenszustand auf die HRV-Parameter

Das physiologische Reifealter des fetalen ANS spiegelt sich nicht nur in gestationsaltersabhängigen Veränderungen, sondern auch in einer zunehmenden Synchronisierung fetaler ‚Verhaltensmuster‘ wider, die den neurovegetativen Verhaltenszustand charakterisieren.

SDNN und RMSSD sind über alle SSW signifikant größer in 2F als in 1F und die Komplexität in Abhängigkeit des Vorhersagehorizontes zumeist niedrigerer. Es ergab sich auch eine negative Korrelation zwischen SDNN/RMSSD und der Komplexität über alle Verhaltenszustände. Während der Quotient in 1F am niedrigsten war und die Komplexität am höchsten, war es in 4F umgekehrt. SDNN/RMSSD sank ebenfalls mit steigendem GA im ruhigen Zustand (1F), was auf einen steigenden vagalen Einfluss hindeutet, während bei 2F keine Veränderungen auftraten. Der Anstieg aller HRV-Parameter mit steigendem GA kann auch mit einem höheren Niveau der Kindsbewegungen zu erklären sein. (Schneider et al. 2008)

Mit steigendem GA steigt der vagale Einfluss, die HF sinkt, was besonders in 1F beobachtet werden kann und die Auswurfrate des wachsenden Herzens wird größer. Im Gegensatz zu 1F

steigt in 2F der sympathische Einfluss und die Korrelation zwischen SDNN und der mittleren fetalen HF sinkt. Dagegen wird die Korrelation zwischen HF und SDNN/RMSSD positiv. Die Veränderungen in 1F können nur bis zur 32. SSW beobachtet werden. Wahrscheinlich ist die Entwicklung des autonomen Nervensystems bis zu diesem Zeitpunkt größtenteils abgeschlossen. Der verstärkte Einfluss des Sympathikus in aktiven Verhaltenszuständen wird dagegen vermehrt nach der 32. SSW beobachtet. (Schneider et al. 2009) Auch DiPietro et al. sahen einen neurobehavioralen Übergang zwischen der 28. und 32. SSW und einen wachsenden Zusammenhang zwischen fetalen Bewegungen und Herzfrequenzakzelerationen. (DiPietro et al. 1996) Dass das sympathische und parasympathische System unterschiedliche Reifungsgeschwindigkeiten haben, scheint nicht abwegig. Der vagale Reifungsschub scheint zwischen der 17. und 19. SSW aufzutreten, wohingegen die Reifung des Sympathikus erst zwischen der 23. und 28. Woche stattfindet. (Long et al. 1998)

Keine Unterschiede wurden hingegen zwischen Mädchen und Jungen beobachtet und auch die Tageszeit scheint keinen signifikanten Einfluss auf die HRV zu haben. (Lange et al. 2005)

5 Ziel der Arbeit

Die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse kann genutzt werden, um den fABAS, ein multiples Regressionsmodell verschiedener Parameter der unterschiedlichen in der fHRV repräsentierten Domänen, zu erstellen. Der fABAS bildet das Reifealter des autonomen Nervensystems beim gesunden Feten signifikant ab und wurde auf Schwangerschaftswochen normiert. In ersten Voruntersuchungen fanden sich in einer Kohorte von Feten mit einer IUGR Abweichungen des fABAS vom erwarteten Normalbereich für das entsprechende Gestationsalter. (Hoyer et al. 2013a) Bisher wurden für den Score Daten des in der Anschaffung teuren und platzbenötigenden MKG genutzt. In dieser Arbeit soll, unter Berücksichtigung der Unterschiede, eine Anwendung des Scores am CTG validiert werden. Als Surrogatmarker wird die Genauigkeit der Abschätzung des autonomen Reifealters genutzt. Dies würde eine deutliche Erweiterung der Nutzbarkeit des bereits etablierten Scores bedeuten, denn er stünde damit jeder geburtshilflichen Einrichtung mit elektronischer CTG-Aufzeichnung zur Verfügung. Die Übertragbarkeit neurovegetativer Reifungsmarker zwischen MKG und CTG würde gemeinsame Standards ermöglichen und damit die gemeinsame Nutzung von Datenbanken und Erkenntnissen. Über ein MKG verfügen weltweit nur 6 Forschungseinrichtungen. Es ist allerdings aufgrund der sonographie-gestützten Art der Aufzeichnung und Verarbeitung des CTGs und des damit einhergehenden Verlustes der Erfassung schneller vagaler Einflüsse und höheren Fehleranfälligkeit, mit eingeschränkten Werten der HRV-Parameter zu rechnen und somit mit einer weniger genauen Prognose des fetalen Reifealters als beim MKG. Deshalb wurde im weiteren Verlauf der Arbeit die Anpassung des Scores mit Veränderung der Schlag-zu-Schlag-Intervallabhängigen Parameter der Komplexität und der Herzschlagintervalldifferenzen untersucht. Weiterhin stellte sich die Frage ob es ebenfalls mittels am CTG erworbener Daten möglich ist, Feten mit IUGR von gesunden Kontrollen zu unterscheiden.

5.1.1 Hypothesen

1. Der fetal autonomic brain age score ist auf das Kardiotokogramm übertragbar aber mit Verlust der Genauigkeit bei der Einschätzung der funktionellen Reifung des autonomen Systems und damit der altersgemäßen Reifung und der Wachstumsrestriktion.
2. Die Diskrimination von Feten mit Wachstumsrestriktion und der Normalgruppe ist mit Hilfe des fABAS am CTG möglich.

6 Methodik

Für die Arbeit wurden Daten aus drei Zentren gesammelt und äquivalent bearbeitet. Verglichen wurden zwei CTG-Datensätze jeweils mit dem MKG-Datensatz aus Jena der AG „Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation (PMoAM)“ der im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena aufgezeichnet wurde. Die CTG-Messungen wurden zum einen in Portugal in der Ambulanz für Geburtshilfe am Hospital de S. João in Porto erhoben und werden im weiteren Verlauf der Arbeit kurz CTG aus Porto genannt. Zum anderen wurden die CTGs im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen der AG „Fetale Programmierung“ erfasst. Hier im Weiteren Messungen aus München genannt.

6.1.1 Einschlusskriterien und Vorraussetzungen

Für eine zuverlässige Auswertung und um eine interzentrische Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden die in Grimm et al. 2003 beschriebenen Standards für die MKG-Messungen eingehalten. (Grimm et al. 2003) Die CTG-Datensätze wurden entsprechend überprüft und angepasst.

Ausschlusskriterien seitens der Mutter und des Feten für die Messungen am MKG sind wie in Hoyer et al. (Hoyer et al. 2013a) beschrieben:

Mutter:

- jünger als 18 Jahre
- unbekanntes Gestationsalter
- Mehrlingsschwangerschaft
- bekannte Krankheiten des Herzens
- Diabetes mellitus der Mutter
- Medikation, die die kardiale Funktion beeinflusst
- Nikotin-, Alkohol- und/oder anderer Drogenkonsum
- Exposition zu synthetischen Steroiden
- Wehentätigkeiten während der Messung

Fetus:

- bekannte chromosomale Abberationen
- Sonographisch identifizierte Fehlbildungen

- Fetale Arrhythmien

Außerdem musste eine schriftliche und unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen, nachdem die Probandin schriftlich und mündlich über das Vorgehen und die Risiken der Messungen aufgeklärt wurde. Jede Probandin behielt das Recht jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen.

Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller Universität Jena genehmigte die Studie unter Berücksichtigung, dass die Daten nichtinvasiv und ohne körperlichen Kontakt erhoben werden und keine Gefahr für die körperliche und seelische Integrität des Fetus und der Mutter vorliegen.

Zu Beginn jeder Messung wurde die Probandin wiederholt zu ihrer aktuellen Situation befragt. Relevant waren dabei zumeist die neu gewonnenen Informationen der jeweiligen Frauenärzte und ob die Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt der neuen Messung noch eingehalten werden. Der Fragebogen zu Beginn der Messserie, die Einverständniserklärung, die Probandeninformation sowie der vor Beginn jeder einzelnen Messung auszufüllende Fragebogen sind im Anhang beigefügt.

6.1.2 Technische Details der MKG-Datenerhebung

Die Messungen fanden in einer abgeschirmten Messkammer im biomagnetischen Zentrum der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena statt, um Einflussfaktoren auf das magnetische Feld von außerhalb zu minimieren. Die Daten wurden mit Hilfe des 195-Kanal-Biomagnetometers ARGOS 200® der Firma AtB® mit einer Abtastrate von 1kHz aufgenommen. Die räumliche Erfassung des magnetischen Feldes wird durch eine entsprechende Anordnung je dreier SQUIDs zu einem Triplet ermöglicht. Die Sensoren sind über vier Ebenen verteilt. Auf der ersten befinden sich 56 SQUID-Triplets auf einer Kreisfläche mit einem Durchmesser von 230mm. In der zweiten Ebene sind sieben SQUID-Triplets kreisförmig angeordnet und auf der dritten und vierten befindet sich jeweils ein Triplet. Die erste Ebene erfasst das eigentliche Signal. Die restlichen Triplets dienen der Rauschlevelreduktion, indem sie hauptsächlich das Umgebungsrauschen aufnehmen. Dieses wird softwaregestützt vom Hauptsignal subtrahiert und ermöglicht somit eine überlagerungsarme Aufzeichnung des gesuchten Signals. Zur Identifizierung des vom mütterlichen EKG beeinflussten magnetischen Feldes wird dieses zeitgleich über drei bipolare Brustwandableitungen erfasst. (Grimm et al. 2003)

6.1.3 Durchführung der MKG-Messung

Die Probandin wird nach Ablegen aller ferromagnetischen Gegenstände und nach der sonographischen Kontrolle der Lage des Fetus in die Messkammer geführt.

Protokolliert wurden die Lage des Kindes, ob die Herzaktion normofrequent ist und der Abstand des Herzens zur Bauchdecke der Mutter (siehe Anhang Untersuchungsprotokoll).

Die Schwangere liegt optimaler Weise auf dem Rücken. Um eine Kompression der Vena cava inferior durch den Fetus zu vermeiden und um der Probandin einen höchstmöglichen Komfort zu gewährleisten, ist eine Halbseitenlage, besonders in den fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen, möglich. (Grimm et al. 2003)

Der Kryostat des Magnetokardiogramms wird unter Berücksichtigung der Atemexkursion so dicht wie möglich und dennoch berührungsfrei an das vorher detektierte fetale Herz angenähert. Dabei ist eine Bewegung in drei Ebenen möglich und auch der Tisch auf dem die Probandin liegt kann in zwei Ebenen hydraulisch bewegt werden. (Abbildung 6)



Abbildung 6: Probandin in der isolierten Messkammer, der Kryostat ist über dem Bauch der Schwangeren auf das fetale Herz ausgerichtet

Nach Verschließen der Messkammertüren wird zunächst visuell am Monitor überprüft ob ein kindliches Signal feststellbar ist. Bei Bedarf kann man die Lage des Kryostats wiederholt verändern.

Die Messung dauert 31 Minuten. In dieser Zeit kann man kontinuierlich über eine Kamera und Sprechanlage den Zustand der Probandin überwachen, um in Notfällen oder bei Wunsch der Probandin die Aufzeichnung zu unterbrechen.

6.1.4 Bearbeitung der MKG-Messung

Die aufgezeichneten Magnetfelder sind zu Anfang nicht nur fetalen Ursprungs. Die Herzschläge und Muskelbewegungen der Mutter sowie Faktoren von außen stören das Signal. Im „Preprocessing“ erfolgen eine Grundlinienkorrektur, eine Rauschunterdrückung und eine Entfernung verrauschter oder fehlerhafter MKG-Kanäle. Durch die „Independent Component Analysis“ (ICA) werden mütterliche von fetalen Signalen getrennt. Dafür werden die mit Hilfe des aufgezeichneten EKGs detektierten mütterlichen QRS-Komplexe gemittelt und entfernt. Durch Mittelung des Signals und Auswahl der Kanäle mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis werden die Einflüsse von außen minimiert. Anschließend wird der QRS-Komplex des Feten an einem guten Signal gemittelt und mit Hilfe des Templates über die 31 Minuten detektiert.

Mit Hilfe eines von der Arbeitsgruppe PMoAM erstellten Matlab-Programms kann die Aufzeichnung und die automatisch ermittelten mütterlichen und kindlichen Herzschläge betrachtet und bei Fehldetektion manuell korrigiert werden. Ziel der Bearbeitung ist eine fehlerfreie Herzschlagintervallabfolge (fetales NN-Tachogramm) mit deren Hilfe das HRV-Diagramm erstellt wird. Verbliebene Artefakte, wo kein kindliches Signal sicher erkannt werden kann, werden mit Hilfe eines weiteren Matlab-Programms zur Artefaktbereinigung interpoliert um die Zeitreihe korrekt beizubehalten. Dabei durfte eine Länge von drei Herzschlägen nicht überschritten werden. Bei einem Anteil von Fehldetektionen, Artefakten und Extrasystolen über 5% wurden die Messungen ausgeschlossen. Falls die automatische Detektion erfolglos war, konnte manuell eine Auswahl der Kanäle mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis erstellt werden. Daraufhin erfolgte erneut die Kontrolle und manuelle Nachkorrektur der fetalen R-Zacken anhand der Schlag-zu-Schlag- Intervalle (RR-Intervalle). Korrigiert und bearbeitet entsteht die Normal-to-Normal-Intervallfolge (NN-Intervalle). (Abbildung7)

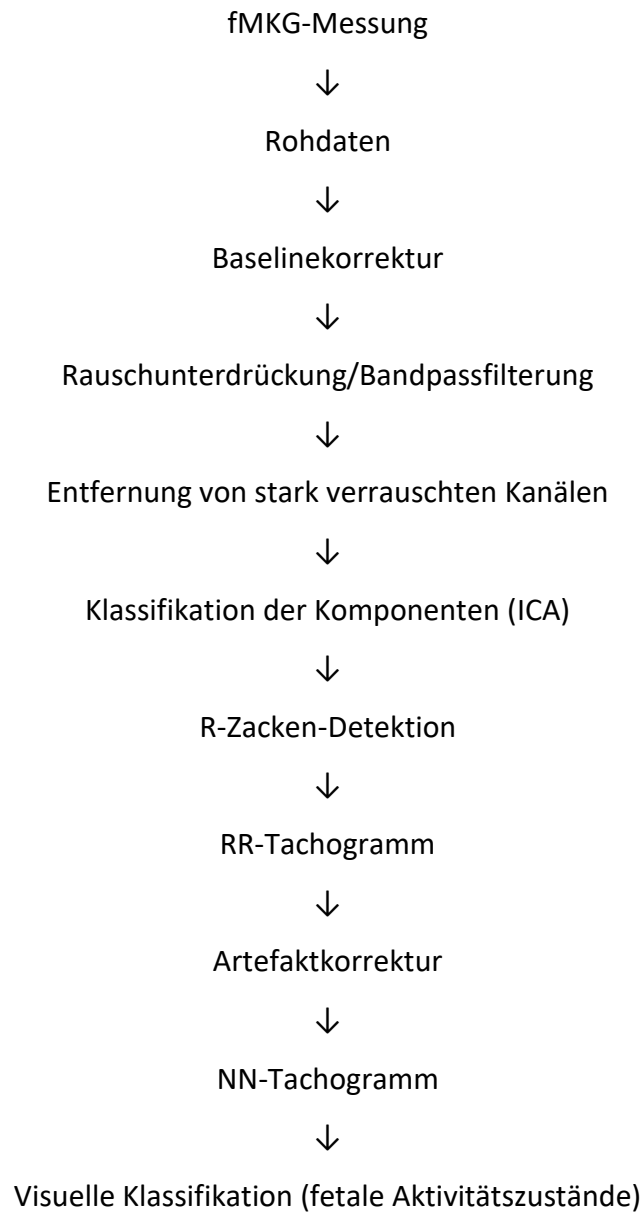


Abbildung 7: Ablauf der Datenverarbeitung der primären MKG-Datensätze bis zur visuellen Klassifikation

Anschließend wurden die HRV-Zeitreihen von drei unabhängigen Medizinerinnen verschiedenen fetalen Zuständen zugeordnet und in einem Konsensentscheid in 1F, 2F und 4F klassifiziert. Die Kriterien nach Nijhuis et al. wurden für die 32. SSW und aufwärts deklariert. Um eine

Anwendung der Zustandseinteilung auch für frühere SSW zu ermöglichen, wurde der Verhaltenszustand 4F erst ab der 32. SSW berücksichtigt. (Nijhuis et al. 1982, Schneider et al. 2009) Unter Beachtung der Zustände berechnen speziell angefertigte Matlab-Programme der AG „Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation (PMoAM)“ des Universitätsklinikums Jena die HRV-Parameter für die gesamte Aufzeichnung. Zur Einschätzung des Einflusses der Genauigkeit der Aufzeichnungen wurde ein Datensatz resampelter MKG-Daten entsprechend der CTG-Daten mit 1,25s Fensterlänge und einer entsprechenden Quantifizierungsstufe geschaffen. Bei den Daten aus Portugal betrug diese 0,2344s bei den Münchener CTG-Daten 1s.

Daraus ergab sich nach weiteren Ausschlüssen durch die Cook-Distanz ein Datensatz für den Vergleich mit den CTGs aus Porto (MKG_{Pres}) aus 455 Daten oZ, 166 1F und 411 2F. MKG_{Mres} umfasste 410 Daten in der Gruppe der oZ, 109 1F und 372 2F und bildet den Datensatz zum Vergleich mit den CTGs aus München. 4F wurde aufgrund der geringen Anzahl in den CTG Daten nicht näher betrachtet. Auch geschlechtsbedingte Unterschiede wurden nicht ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Auswertung stützten wir uns auf die Ergebnisse von Lange et al., die keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ermitteln konnten. (Lange et al. 2005)

6.2 Die CTG-Datensätze

6.2.1 CTG aus Portugal

In Portugal wurde ein CTG-Datensatz für eine prospektive, longitudinale Studie in der Ambulanz für Geburtshilfe am Hospital de S. João in Porto geschaffen. Er umfasst 358 Messungen, die mit dem Hewlett-Packard M1350A oder M1351 und einer Rate von 4Hz, einer Fensterbreite von 1,25s und einer Quantifizierungsstufe von 0,2344s aufgezeichnet wurden. Das GA lag zwischen der 24. und 40. SSW und die Feten waren in der Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester unauffällig. Messungen mit einem Signalverlust über 33% oder einer Signalqualität unter 80% wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Fälle mit Frühgeburtlichkeit, intrauterinem Fruchttod, einem Geburtsgewicht unter der 10. Percentile, einem niedrigen 5-Minuten Apgar, einer Azidose in der fetalen Umbilikalarterie und mit einer erforderlichen Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation nicht in den Datensatz mit einbezogen. (Amorim-Costa et al. 2016)

Wir bearbeiteten die Messungen äquivalent zu den MKG-Messungen. Aus jeder Aufzeichnung wurden die artefaktärmsten 30 Minuten ausgewählt um keine längeren Abschnitte als im MKG zu vergleichen. Es folgte eine automatisierte Artefaktkorrektur, die unter 5% bleiben musste. Anschließend wurden die fetalen Verhaltenszustände wie oben beschrieben von drei unabhängigen Medizinern eingeschätzt und in 10 minütigen Segmenten ausgeschnitten, sodass 3 Datensätze entstanden: „unklassifizierte“, 1F und 2F. Einige Messungen wurden weiterhin aussortiert, weil die Mütter systemische Krankheiten aufwiesen, die beim MKG zum Ausschluss führten. So blieb ein Satz von 298 unklassifizierten CTG-Daten, 123 ruhigen und 242 aktiven Verhaltenszuständen.

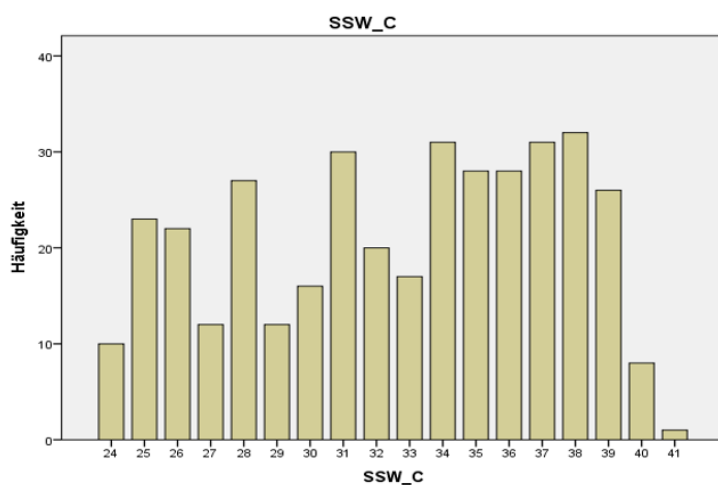


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW des CTG-Datensatzes aus Portugal

6.2.2 CTGs aus München

Aus München erhielten wir einen CTG-Datensatz aus dem Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Rahmen der AG „Fetale Programmierung“, der mit 4,2Hz, einer Fensterbreite von 1,25s und einer Quantifizierungsstufe von 1s mit dem OXFORD CTG aufgezeichnet wurde. Der Datensatz bestand aus 80 Messungen an gesunden und IUGR-Feten zwischen der 26. und 38. SSW. Eine Messung aus der normalen Gruppe und 8 der Feten mit Wachstumsrestriktion mussten aufgrund der schlechten Qualität ausgeschlossen werden. Auch hier wurden aus den rund 70 minütigen artefaktreichen Messungen, die saubersten 30 Minuten ausgewählt und die Verhaltenszustände klassifiziert und in 10 Minuten Segmenten ausgeschnitten. Es ergab sich ein normal-Datensatz von 39 „unklassifizierten“, 8 ruhigen und 36 aktiven Verhaltenszuständen. Der IUGR-Datensatz besteht aus 32 „unklassifizierten“, 20 ruhigen und 22 aktiven fetalen Messungen.

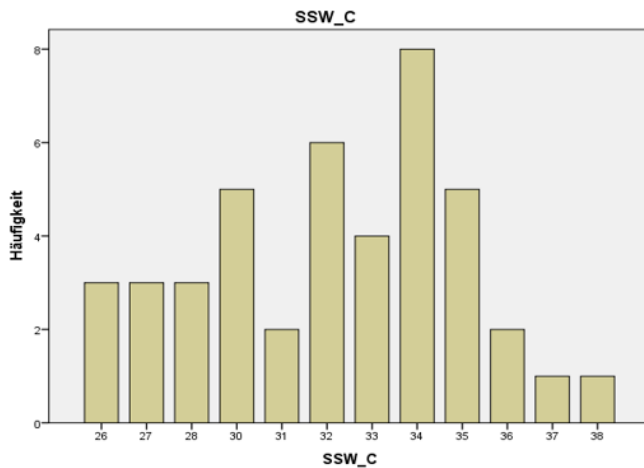


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW in der Normalgruppe des CTG-Datensatzes aus München

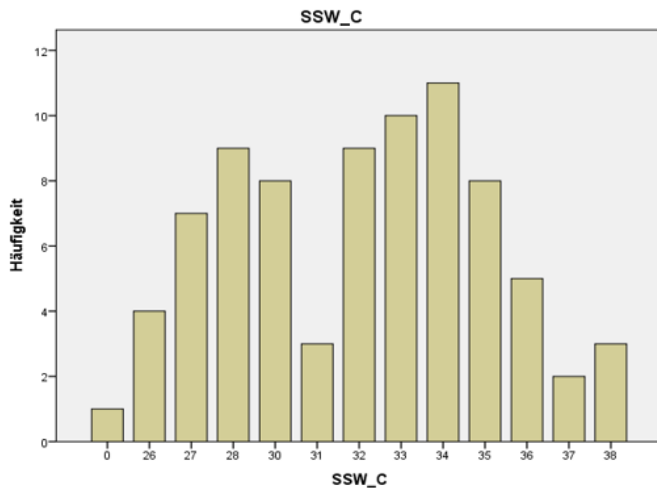


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der SSW in der IUGR-Gruppe des CTG-Datensatzes aus München (1 Messung ohne Angabe der SSW enthalten (SSW =0))

6.3 Der MKG-Datensatz

Es wurde ein bereits bestehender Datensatz der Arbeitsgruppe Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation (PMoAM) des Universitätsklinikums Jena genutzt, der durch selbst erhobene Messdaten erweitert wurde. Es sind sowohl Längs- als auch Querschnittsmessungen erhoben worden aber nicht weiter differenziert, da in Voruntersuchungen keine signifikanten Einflüsse der intraindividuellen Abhängigkeiten gefunden wurden. Der komplette Datensatz besteht aus 492 Messungen, wovon unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien nur die Messungen ausgewählt wurden, die der Normalgruppe entsprachen. Außerdem wurde die Spanne der SSW an die des

jeweiligen CTG-Datensatzes angepasst. Für die Validation des fABAS mit den CTG-Messungen aus Portugal blieb somit, nach weiteren Ausschlüssen von Werten mit hohen Residuen mit Hilfe der Cook-Distanz, ein Datensatz von 455 Messungen zwischen der 24. und 40. SSW. Für den Vergleich mit den Münchener Daten ergaben sich, ebenfalls nach Kontrolle der Cook-Maßzahl, 410 Messungen zwischen der 26. und 38. SSW.

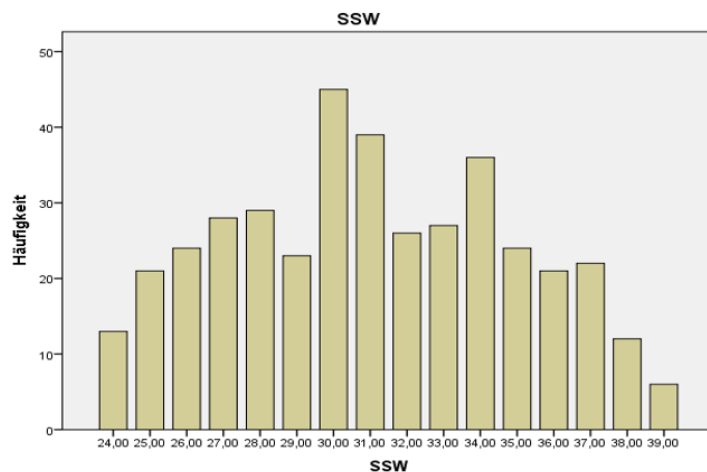


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW im MKG-Datensatz aus Jena über einen Altersbereich von 24.-39. SSW

6.4 Fetal autonomic brain age score

Der fABAS ist eine lineare Gleichung mit Faktoren, die universelle Entwicklungseigenschaften widerspiegeln, wie zunehmende Schwankungsamplitude, zunehmende Komplexität und Musterbildung, die anhand von Herzfrequenzmustern bewertet wurden (Tabelle 1). (Hoyer et al. 2013a) Die Koeffizienten dieser Faktoren wurden anhand der linearen Regression in Bezug auf das chronologische Alter der Feten berechnet.

$$fABAS = a + b * AMP + c * skewness + d * gMSE3 + e * pNN5 + f * VLF / LF$$

Als Gütewerte der Regression wurden das Bestimmtheitsmaß R² und der Standardfehler SE der angepassten Modelle betrachtet.

Tabelle 1: HRV Parameter des fABAS entwickelt durch Hoyer et al. (Hoyer et al. 2013a)

	Berechnung	Interpretation
Fluktuationsamplitude		
Amplitude (AMP)	20-95 Interquartilsabstand (Differenz zwischen der 20sten und 95sten Perzentile trendbereinigter NN Intervalle)	Fluktuationsbreite der Herzschlagintervalle über eine angenäherte Grundlinie
Komplexität		
gMSE3	Verallgemeinerte wechselseitige Information im Maßstab 3 der NN Intervalle (multiskalen Entropie)	Komplexität sympatho-vagaler Modulationen
Muster		
Schiefe (skewness)	Schiefe der NN Intervalle	Asymmetrie, beeinflusst durch Dezelerationen und Akzelerationen
VLF/LF	Verhältnis zwischen VLF (0.02-0.08 Hz) und LF (0.08-0.2 Hz)	Grundlinienfluktuation in Relation zur sympatho-vagalen Modulation
pNN5	Herzschlagintervalldifferenzen über 5ms	schnelle vagale Einflüsse

6.5 Verfahren zur Anpassung der unterschiedlichen Zeitbasen von MKG und CTG

Um den Einfluss der Übertragung der aus dem mit 1025 Hz (etwa 1 ms) abgetasteten fMKG ermittelten nichtäquidistanten NN Intervallfolge auf die CTG-Zeitreihe mit einer Zeitbasis von 4Hz (250ms) und 4,2Hz (238ms) nachzubilden, wurde die NN-Folge über Interpolation auf eine äquidistante 10-Hz-Zeitbasis transformiert, mittels gleitendem Mittelungsfenster der Länge 1,25 s tiefpassgefiltert und abschließend mit 4Hz beziehungsweise 4,2Hz wieder abgetastet. Im Weiteren wird das englische Wort resampeln für diesen Vorgang genutzt. Somit ergaben sich folgende Datensätze. Die Anzahl der Messungen ist Tabelle 2 zu sehen:

- MKG_M : MKG-Datensatz der entsprechend der SSW-Spanne der Münchener CTGs aus dem gesamten MKG-Datensatz ausgewählt wurde
- MKG_P : Datensatz der entsprechend der SSW-Spanne der portugiesischen CTGs aus dem gesamten MKG-Datensatz ausgewählt wurde
- MKG_{Mres} : MKG_M -Datensatz der entsprechend der Münchener CTGs resampelt wurde
- MKG_{Pres} : MKG_P -Datensatz der entsprechend der portugiesischen CTGs resampelt wurde
- CTG_M : CTG-Datensatz aus München, Normalgruppe
- CTG_{M+UGR} : CTG-Datensatz aus München, Normalgruppe und IUGR-Gruppe
- CTG_P : CTG-Datensatz aus Portugal

Tabelle 2: Übersicht zu den Datensätzen der Studienzentren Jena, Porto und München nach SSW ausgewählt, ohne Ausschlüsse durch die Cook-Distanz

		MKG _{Pres}	MKG _{Mres}	CTG _P	CTG _M
Gruppe		Stichprobenumfang			
Normalgruppe	1F	173	113	123	8
	2F	428	383	242	36
	oZ	475	425	298	39
IUGR	1F	-	-	-	20
	2F	-	-	-	22
	oZ	-	-	-	32
GA-Spanne		24.-40. SSW	26.-38. SSW	24.-40. SSW	26.-38. SSW

6.6 Übertragbarkeit der Reifungsaltersseinschätzung zwischen CTG- und MKG-Datensätzen

Um die Anpassungsgüte des fABAS zu überprüfen, wurde das Verfahren der Kreuzvalidierung genutzt.

Die Übertragung der Einzelparameter zwischen MKG und CTG erfolgte in zwei verschiedenen Varianten des fABAS, die im Weiteren erläutert und Variante 1 und Variante 2 genannten werden.

Zunächst wurden die normalen MKG-Daten mit den resampelten MKG-Daten verglichen (MKG → MKG_{res}) um den Einfluss der Aufzeichnungsqualität einschätzen zu können. Das heißt der Score wurde am normalen MKG-Datensatz angelernt und auf den resampelten angewendet. In der Annahme, dass es einen Lernfehler durch die genauere Abtastrate des MKG geben könnte und die Ergebnisse mit dem CTG bereits dadurch beeinflusst werden könnten, wurden in der ersten Variante der Kreuzvalidierung die CTG-Daten mit den resampelten MKG-Daten verglichen. Das bedeutet im zweiten, wesentlichen Schritt wurde der Score an den resampelten MKG-Daten angelernt und dann am CTG angewendet (MKG_{res} → CTG). Im letzten Schritt wurde diese Anwendung umgekehrt (CTG → MKG_{res}). Damit sollte überprüft werden, ob die resampelten MKG-Daten entsprechend bearbeitet wurden, der

Score also vergleichbar wie im vorherigen Schritt wurde oder ob im CTG noch weitere für den Score relevante Informationen fehlten.

Im Zuge der Arbeiten wurden neben den Unterschieden der Messverfahren auch die Parameter genauer betrachtet. Dabei fiel auf, dass gMSE3 seine Bedeutung am CTG ändert. Der Komplexitätsparameter beschreibt den Unterschied zwischen drei Schlag-zu-Schlag-Intervallen. Im CTG gibt es keine einzelnen Werte für die Intervalle. Der Parameter nutzt für seine Berechnung also drei äquidistante Fenster. Um die Zeitskala der Berechnungen des MKG anzupassen, müsste gMSE3 so viele Fenster betrachten, wie sie aufgrund der Herzfrequenz drei Schlag-zu-Schlag-Intervallen entsprechen würden (ca 5-6 Fenster). Ebenso verlor pNN5 seine Bedeutung. Die Herzschlagintervalldifferenzen über 5ms können im CTG nicht dargestellt werden. Da der Parameter bereits beim fABAS für das MKG nur einen geringen Einfluss besaß wurde er für die Anpassung des Scores weggelassen. (Hoyer et al. 2013a)

Wie in den unten aufgeführten Boxplots zu erkennen, nimmt die Vorhersagekraft der Komplexität (gMSE3) im resampelten MKG-Datensatz für die CTG-Daten aus Portugal (hier: Jena-Porto) und im CTG-Datensatz aus Portugal selbst (hier: Porto) im Vergleich zu den reinen MKG-Daten (hier: Jena) ab (Abbildung 12). Aus diesem Grund wurde der Parameter verändert, sodass er wie oben beschrieben, so viele Fenster betrachtet, wie sie drei Schlag-zu-Schlag-Intervallen entsprechen würden (Abbildung 13, die Vorhersagekraft bleibt beinahe konstant). Um den Vergleich zum primären fABAS nicht zu verlieren, wird dieser in Variante 1 weiter genutzt und die veränderten Parameter in Variante 2 eingesetzt.

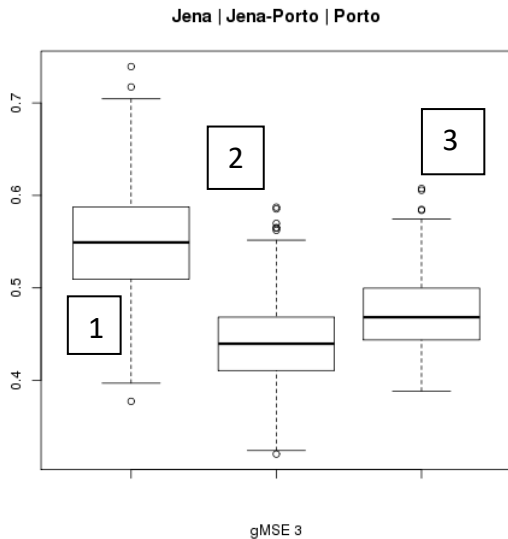


Abbildung 12: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter gMSE3 (Komplexität) in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P (3) Daten

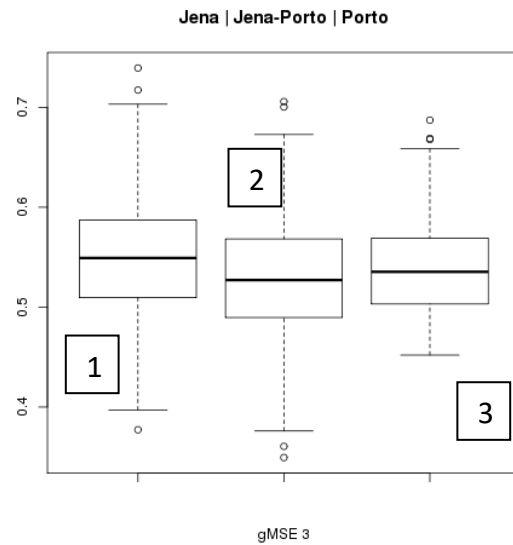


Abbildung 13: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter gMSE3 (Komplexität) in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten

pNN5 erfasst prozentual die Herzschlagintervalldifferenzen, die größer als 5ms sind. Diese Information geht im CTG verloren. Der angepasste Parameter in Variante 2, der anstatt der vorhandenen Fenster die anhand der Herzfrequenz wahrscheinlichen Abstände der Herzschläge betrachtet, erbringt auch keine höhere Güte. Die Vorhersagekraft geht sowohl in Variante 1 (Abbildung 14) als auch in Variante 2 (Abbildung 15) in den mit 4Hz oder 4,2Hz abgetasteten Messungen verloren.

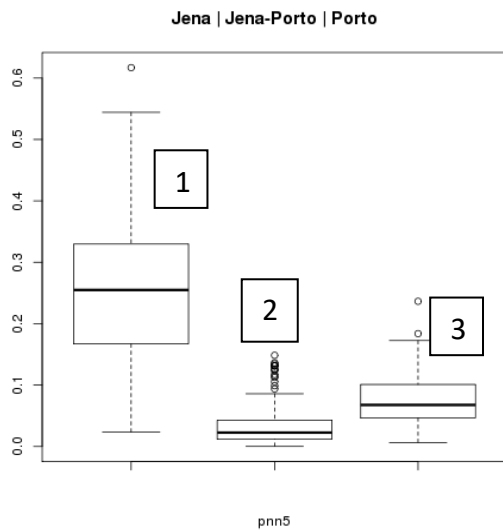


Abbildung 14: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameters pNN5 in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_p(3) Daten

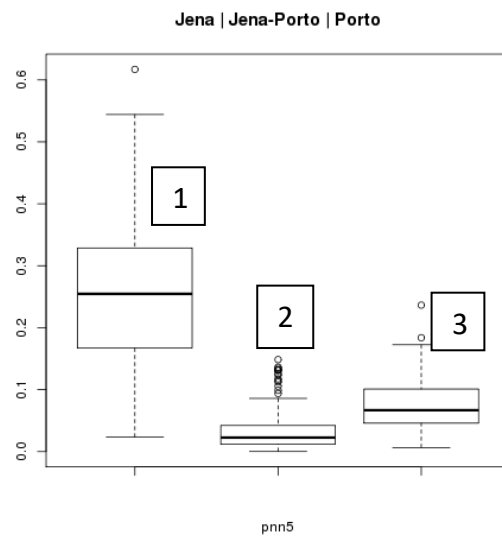


Abbildung 15: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameters pNN5 in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_p(3) Daten

Die Parameter VLF/LF, skewness und AMP werden nicht so stark vom Resampeln beziehungsweise der Abtastrate des CTG beeinflusst. Beispielfhaft zu sehen im Boxplot von AMP. (Abbildung 16 und 17)

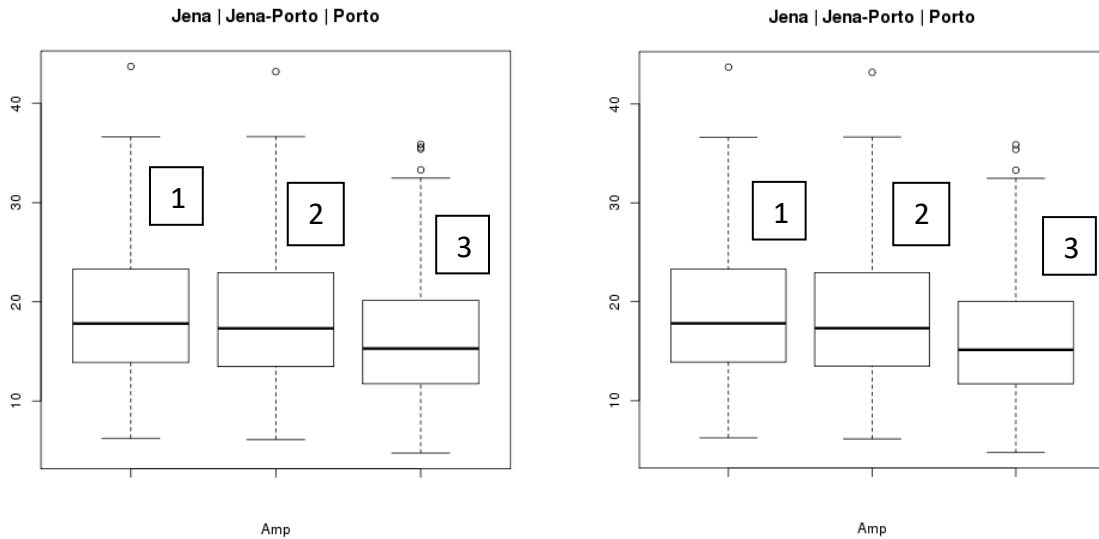


Abbildung 26: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter AMP in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten

Abbildung 17: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter AMP in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten

Durch die Anpassung war es nicht mehr nötig, die MKG-Daten für den Vergleich mit den CTG-Daten zu resampeln, da die relevanten Unterschiede in der Abtastrate zwischen MKG und CTG in der Berechnung der Parameter berücksichtigt wurden. Der veränderte Score wird in Variante 2 zur Berechnung genutzt. Der primäre Score wird dennoch als Variante 1 dargestellt, da er, bis auf die neu eingesetzte zum Ausschluss einiger Messungen führende Cook-Distanz, in unserem Paper angewandt wurde und Ausgang für diese Arbeit war. (Hoyer et al. 2017)

$$\text{Variante 1: } f_{\text{ABAS}} = a + b \cdot \text{AMP} + c \cdot \text{skewness} + d \cdot \text{gMSE3}_{\text{alt}} + e \cdot \text{pNN5} + f \cdot \text{VLF/LF}$$

$$\text{Variante 2: } f_{\text{ABAS}_{V2}} = a + b \cdot \text{AMP} + c \cdot \text{skewness} + d \cdot \text{gMSE3}_{\text{neu}} + e \cdot \text{VLF/LF}$$

6.7 Gruppentrennung IUGR gegen Normal

Zur Gruppentrennung zwischen gesunden Feten und Feten mit Wachstumsrestriktion wurde die logistische Regression und die resultierenden Area under the curve (AUC) der Receiver Operator Characteristics (ROC) Kurve genutzt. Die AUC ist ein zusammenfassendes Maß für die diskriminierende Macht, die eng mit der Mann-Whitney-U-Statistik zusammenhängt. Ein

AUC-Wert von 1 bedeutet perfekte Klassifikation. Ein Wert um 0,5, dass die Feten zufällig einer Gruppe zugeordnet werden können. Um einzuschätzen, ob eine Klassifikationsmethode eindeutig dem Zufall überlegen ist, wird noch das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Der untere Wert sollte über der 0,5 Grenze liegen.

Zur Einschätzung der Klassifikationsfähigkeit des fABAS an CTG-Daten wurde der Score zunächst an resampelten MKG-Daten der einzelnen Zustände, 1F, 2F und oZ angelernt und anschließend zur Diskriminierung an den entsprechenden Zuständen des gesamten (normal und IUGR) CTG-Datensatzes aus München angewendet. Zur Kontrolle der eventuellen Unterschiede zwischen CTG und resampelten MKG-Daten wurde der fABAS in einem abhängigen Stichprobenvergleich an CTG-Messungen gesunder Feten angelernt und zur Diskriminierung derselben von IUGR-Messungen genutzt.

7 Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse aus Variante 1 vorgestellt. Hier erfolgt die Erläuterung ausführlich. Die Ergebnisse der Variante 2 folgen dann äquivalent strukturiert. Zunächst wird der fABAS jeweils an den CTG-Daten aus Portugal in Abhängigkeit der jeweiligen Zustände validiert, dann an den Daten aus München.

7.1 Kreuzvalidierung des Reifungsalterscores

7.1.1 Variante 1

$$fABAS = a + b * AMP + c * skewness + d * gMSE3_{alt} + e * pNN5 + f * VLF / LF$$

CTG aus Portugal

Die Tabelle teilt sich auf in das Lernset (learn set) und das Validierungset (validation set). In der ersten Spalte wird der untersuchte Verhaltenszustand (state) genannt. Daneben in Spalte zwei ist der Datensatz des Verhaltenszustandes zu sehen, der genutzt wurde um im learn set den fABAS anzulernen. Äquivalent steht in Spalte 5 der Datensatz, der im validation set genutzt wurde um die Vorhersagekraft des zuvor angelernten Scores derselben Zeile zu überprüfen. Ausgelesen wurden zur Einschätzung der Güte die Standardabweichung (SE), das Bestimmtheitsmaß (R^2) und beim Test-Set die Signifikanz (p).

In der ersten Zeile eines jeden Zustandes ($MKG_P \rightarrow MKG_{res}$) wird ausschließlich der Einfluss der Abtastrate untersucht. In der jeweils folgenden Zeile wird die Güte der Vorhersagbarkeit des am resampelten MKG angelernten fABAS am CTG überprüft. In der dritten Zeile jedes Verhaltenszustandes wird der fABAS am CTG angelernt und dann auf das resampelte MKG übertragen.

Tabelle 3: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 1 zwischen den Datensätzen aus Portugal und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)

		Learn set		Validation (test) set			
		SE (Wochen)	R^2	SE (Wochen)	R^2	p	
state							
oZ	MKG _P	2.515	0.539	MKG _{Pres}	4.24	0	n.s.
	MKG _{Pres}	2.489	0.548	CTG _P	3.073	0.412	<0,00001
	CTG _P	2.886	0.483	MKG _{Pres}	2.594	0.508	<0,00001
1F	MKG _P	2.658	0.506	MKG _{Pres}	4.057	0	n.s.
	MKG _{Pres}	2.676	0.508	CTG _P	3.310	0.281	<0,00001
	CTG _P	3.035	0.401	MKG _{Pres}	2.985	0.384	<0,00001
2F	MKG _P	2.729	0.436	MKG _{Pres}	3.688	0	n.s.
	MKG _{Pres}	2.776	0.416	CTG _P	3.318	0.281	<0,00001
	CTG _P	3.028	0.403	MKG _{Pres}	2.838	0.388	<0,00001

Alle Zustandsgruppen werden in Tabelle 3 einzeln dargestellt. Dabei ist deutlich zu sehen, dass in der jeweils ersten Reihe (MKG_P -> MKG_{Pres}) aller Zustände das Bestimmtheitsmaß (R^2) und die Standardabweichung (SE) eine hohe Güte beim Anlernen der MKG_P ergeben. Beim Anwenden auf die resampelten MKG-Datensätze steigt die SE um 1-1,5 Wochen und R^2 fällt auf 0. Bei der Übertragung des an der NN Intervallfolge angelernten Modells auf die mit 4Hz resampelte (wiederabgetastete) Zeitreihe geht somit die Altersabhängigkeit verloren (Abbildung 18).

Beim Anlernen des fABAS an den MKG_{Pres}-Daten aller Zustände ergibt sich wieder eine relativ hohe Güte, besonders in oZ und 1F mit R^2 über 0,5. Beim Anwenden auf die CTG-Daten (MKG_{Pres} -> CTG_P) erreicht das R^2 in 1F und 2F keine 30%. In der Gruppe der oZ sind es noch 41%. Das SE ist in allen drei Zuständen größer als 3 Wochen. Somit ist in allen Zuständen bei gleicher Abtastrate die Übertragung der an den MKG Zeitreihen angelernten Modelle auf das CTG allerdings mit einem deutlichen Verlust an Genauigkeit möglich. (für oZ Abbildung 19)

In der letzten Reihe ($CTG_P \rightarrow MKG_{Pres}$) ist wieder das beste Ergebnis in der oZ Gruppe zu finden. Auch das Anwenden auf die MKG_{Pres} -Daten ergibt eine SE von 2,594 Wochen, was rund 18 Tagen entspricht und ein R^2 von 50,8%. In den Zuständen 1F und 2F bleibt das R^2 unter 40%. (für oZ Abbildung 20)

Somit ist in allen Zuständen bei gleicher Abtastrate die Übertragung der am CTG angelegten Modelle auf die MKG Zeitreihen mit einem deutlichen Verlust an Genauigkeit möglich. Die Güte der Lernmodelle der MKG-Intervallfolgen und der MKG_{res} Zeitreihen unterscheiden sich nicht und werden nur geringfügig bei den CTG-Daten schlechter. Die Modelle der MKG-Validierungsdatensätze erreichen dabei nicht die Genauigkeit der MKG-Lerndatensätze. Die Ergebnisse wurden stellvertretend für alle Zustände an der Reihe ohne Zustand in folgenden Grafiken dargestellt:

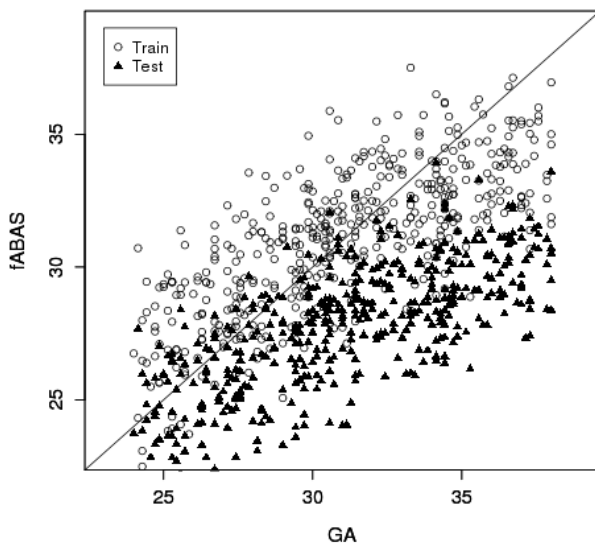


Abbildung 18: oZ: fABAS angelernt am MKG_P (Train)-> und am MKG_{Pres} angewendet (Test)

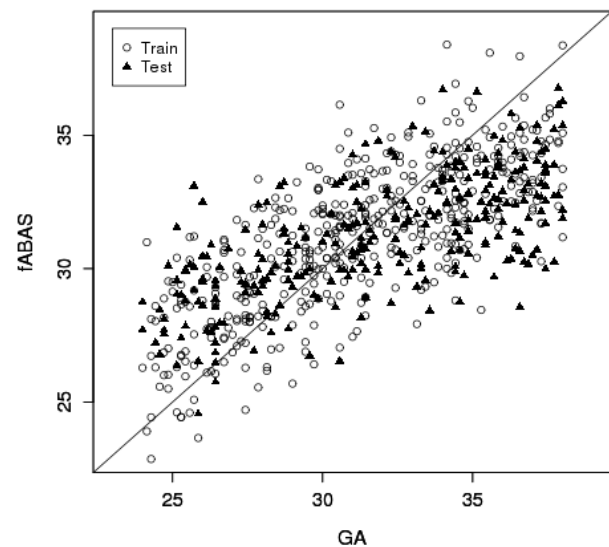


Abbildung 19: oZ: fABAS angelernt am MKG_{Pres} (Train)-> und am CTG_P angewendet (Test)

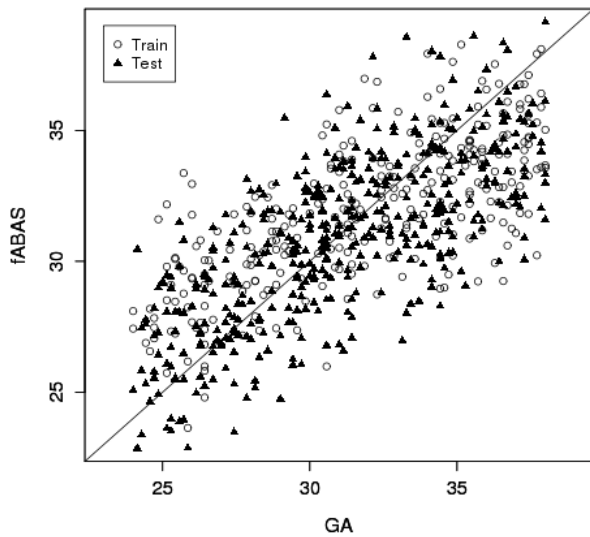


Abbildung 20: oZ: fABAS angeleert am CTG_P (Train)->und am MKG_{Pres} angewendet (Test)

CTG aus München

Tabelle 4: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 1 zwischen den Datensätzen aus München und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)

Learn set		SE (Wochen)		R^2		Validation (test) set		
						SE (Wochen)	R^2	p
state								
oZ	MKG _M	2.41	0.446	MKG _{Mres}	3.711	0	n.s.	
	MKG _{Mres}	2.403	0.45	CTG _M	3.148	0.006	0,0028	
	CTG _M	2.843	0.21	MKG _{Mres}	4.899	0	n.s.	
1F	MKG _M	2.031	0.292	MKG _{Mres}	2.425	0	n.s.	
	MKG _{Mres}	2.018	0.301	CTG _M	3.052	0	n.s.	
	CTG _M	2.784	0.06	MKG _{Mres}	3.967	0	n.s.	
2F	MKG _M	2.604	0.348	MKG _{Mres}	3.226	0	n.s.	
	MKG _{Mres}	2.644	0.328	CTG _M	3.095	0.003	0,11905	
	CTG _M	2.965	0.111	MKG _{Mres}	3.922	0	n.s.	

Die Kreuzvalidierung der CTG-Daten aus München mit den Jenaer MKG-Daten in Tabelle 4 zeigte in der ersten Variante und ersten Reihe ($MKG_M \rightarrow MKG_{Mres}$) der jeweiligen Zustände ein ähnliches Bild wie bei den portugiesischen Daten. Das Anlernen der resampelten MKG Daten ergab auch in allen Zuständen einen ähnlichen Wert, wie das Anlernen an den nichtresampelten MKG-Daten. Zum Beispiel ergeben bei oZ Learn set MKG_M und MKG_{Mres} eine SE um 2,4 und ein R^2 um 0,45 (siehe Tabelle 4, Abbildung 21 und 22). Jedoch erreicht das R^2 beim Anwenden des angelernten fABAS auf die CTG-Daten aus München nur Werte um 0 und SE um 3,1 Wochen, was 21,7 Tagen entspricht. Auch beim Anlernen des Scores an den CTG Daten aus München bleibt die Güte in allen Zuständen gering und beim Anwenden auf das resampelte MKG erreicht die SE im oZ den höchsten Wert (siehe Abbildungen 22 und 23).

Die Lernstichproben ermöglichten in MKG_{res} und CTG eine Schätzung des Reifungsalters, allerdings mit geringeren R^2 als bei der Analyse der Porto-Daten. Auffällig dabei der niedrige R^2 beim CTG. Im Gegensatz dazu war fast keines der übertragenen Modelle bei CTG bzw. MKG_{res} signifikant.

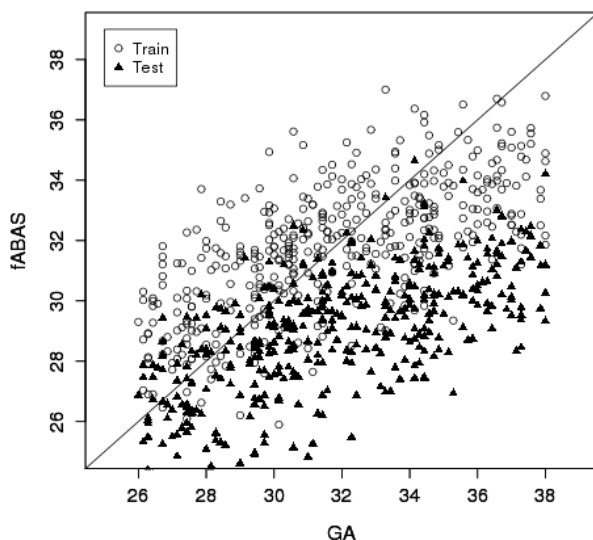


Abbildung 21: oZ: fABAS angelernt am MKG_M (Train)-> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)

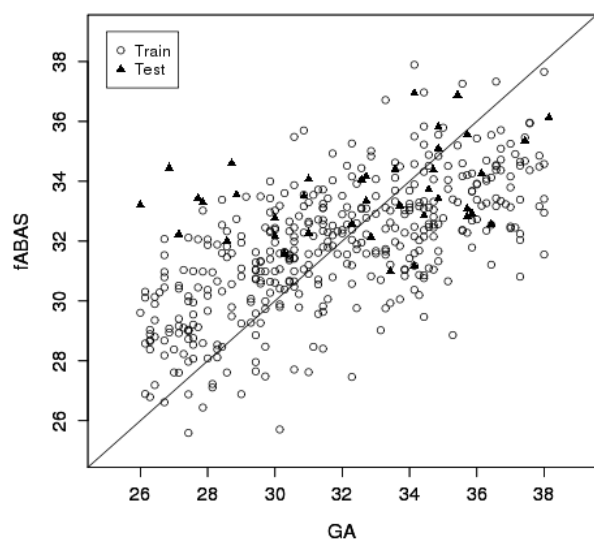


Abbildung 22: oZ: fABAS angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> und am CTG_M angewendet (Test)

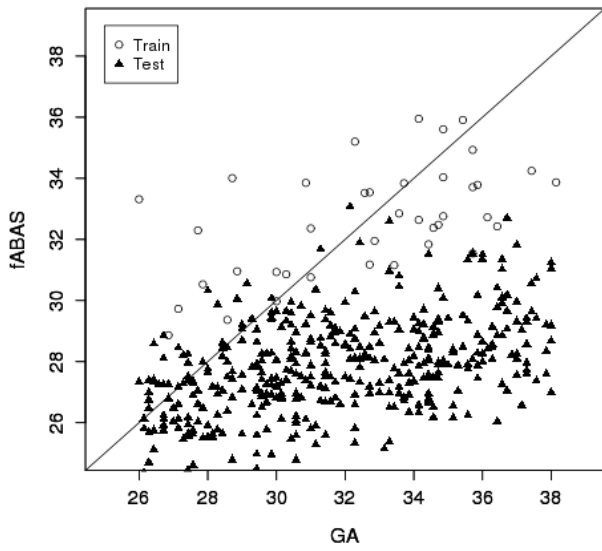


Abbildung 23: oZ: fABAS angelernt am CTG_M (Train)-> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)

Tabelle 5: Datensätze für Variante 1 der Kreuzvalidierung des Altersscores, 1. Spalte: Datensätze, 2. Spalte: Verhaltenszustand (state), 3. Spalte: Anzahl der Messungen dargestellt in Normalgruppe/IUGR; Normalgruppe ((x) wurden statistisch durch die Cook-Distanz ausgeschlossen, beim CTG aus München gab es keine Ausschlüsse)

Datensatz	state	Anzahl der ausgewählten Fälle (normal/IUGR)
CTG München	oZ	39/32
	1F	8/20
	2F	36/22
		total (excluded)
CTG Porto	oZ	289 (9)
	1F	118 (5)
	2F	231 (11)
MKG/MKG _{pres}	oZ	455 (20)
	1F	166 (7)
	2F	411 (17)
	4F	23
MKG/MKG _{Mres}	oZ	410 (15)
	1F	109 (4)
	2F	372 (11)
	4F	23

7.1.2 Variante 2

$$fABAS_{V2} = a + b * AMP + c * skewness + d * gMSE3_{neu} + e * VLF / LF$$

Die CTG-Datensätze werden nicht mehr mit den resampelten MKG-Datensätzen verglichen, sondern mit den NN-Intervallfolgen des MKG. Der Score besitzt hier das angepasste gMSE3 und kein pNNS5 mehr. Es werden wieder äquivalent zur Variante 1 zunächst die Ergebnisse

des Vergleichs mit den CTGs aus Portugal (Tabelle 6) und anschließend die des Vergleichs mit den Münchener CTGs dargestellt (Tabelle 7).

CTG aus Portugal

Tabelle 6: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 2 zwischen den Datensätzen aus Portugal und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)

state	Learn set			Validation (test) set			
		SE (Wochen)	R^2		SE (Wochen)	R^2	
oZ	MKG _P	2.527	0.535	MKG _{Pres}	2.614	0.501	<0,00001
	MKG _P	2.527	0.535	CTG _P	3.382	0.288	<0,00001
	CTG _P	2.974	0.451	MKG _P	3.136	0.282	<0,00001
1F	MKG _P	2.658	0.505	MKG _{Pres}	2.765	0.461	<0,00001
	MKG _P	2.658	0.505	CTG _P	3.487	0.191	<0,00001
	CTG _P	3.283	0.289	MKG _P	2.929	0.395	<0,00001
2F	MKG _P	2.791	0.423	MKG _{Pres}	2.816	0.416	<0,00001
	MKG _P	2.791	0.423	CTG _P	3.413	0.239	<0,00001
	CTG _P	3.017	0.408	MKG _P	3.366	0.159	<0,00001

In der zweiten Variante sind die besten Ergebnisse in der Auswertung mit den CTGs aus Portugal in der Gruppe oZ zu finden (siehe Abbildung 24-26). Die erste Zeile in jeder Gruppe (MKG_P -> MKG_{Pres}) zeigt eine hohe Güte beim Anlernen des fABAS_{V2} an den MKG_P-Daten und beim Anwenden an die resampelten MKG-Daten. Das Anlernen des fABAS an die MKG_{Pres} ist ebenfalls mit einer hohen Güte gekennzeichnet. Beim Anwenden am CTG sinkt die Güte in allen Zuständen unter ein R^2 von 30%. Die geringsten Werte ergeben sich dabei in 1F. Anzumerken ist, dass in Zustand 1F das Anlernen am CTG-Datensatz die geringste Güte im Vergleich zu oZ und 2F zeigt ($R^2 = 0,289$) aber beim Anwenden auf das MKG_{NN} die höchste ($R^2 = 0,395$). Die anderen beiden Zustandsgruppen zeigen beim Anlernen ein höheres R^2 als beim Anwenden auf das MKG_{NN}.

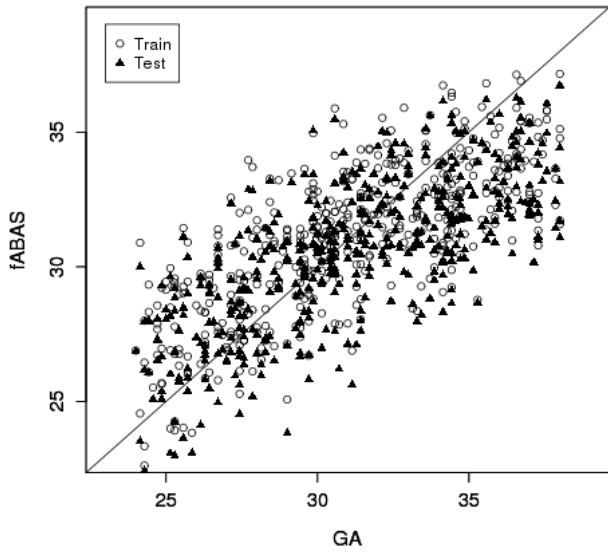


Abbildung 24: oZ: fABAS_{v2} angelernt am MKG_p (Train)-> und am MKG_{pres} angewendet (Test)

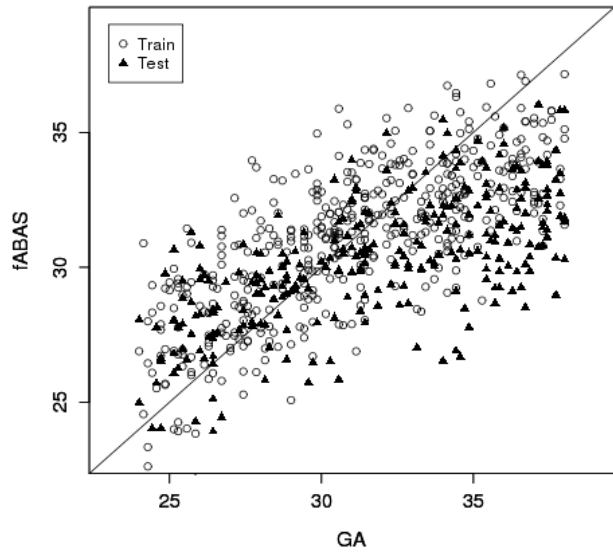


Abbildung 25: oZ: fABAS_{v2} angelernt am MKG_p (Train)-> und am CTG_p angewendet (Test)

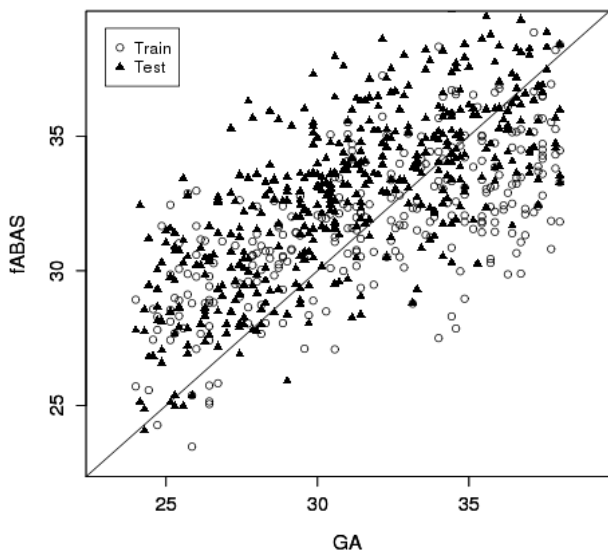


Abbildung 26: oZ: fABAS_{v2} angelernt am CTG_p (Train)-> und am MKG_p angewendet (Test)

CTG aus München

Tabelle 7: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 2 zwischen den Datensätzen aus München und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)

state	Learn set			Validation (test) set			
		SE (Wochen)	R^2		SE (Wochen)	R^2	
oZ	MKG _M	2.406	0.449	MKG _{Mres}	2.504	0.402	<0,00001
	MKG _M	2.406	0.449	CTG _M	2.677	0.281	<0,00001
	CTG _M	2.737	0.268	MKG _M	2.635	0.338	<0,00001
1F	MKG _M	1.961	0.328	MKG _{Mres}	2.02	0.281	<0,00001
	MKG _M	1.961	0.328	CTG _M	2.181	0.340	0,00067
	CTG _M	2.471	0.259	MKG _M	3.418	0	n.s.
2F	MKG _M	2.618	0.343	MKG _{Mres}	2.651	0.325	<0,00001
	MKG _M	2.618	0.343	CTG _M	2.995	0.067	<0,00001
	CTG _M	2.885	0.158	MKG _M	2.957	0.160	<0,00001

In der angepassten Variante 2 finden sich die Werte mit der höchsten Güte beim Anlernen am MKG_{NN} und in 1F beim Anwenden auf das CTG (Tabelle 7). In der jeweils ersten Zeile jeder Zustandsgruppe (MKG_M -> MKG_{Mres}) ist zu sehen, dass das Anwenden auf die resampelten Daten nur einen geringen Güteverlust bedeutet (siehe für oZ Abbildung 27). Dagegen geht das Anwenden des am MKG_{NN} angelernten Scores aufs CTG mit einer deutlichen Verschlechterung der Vorhersagekraft einher (siehe für oZ Abbildung 28). Umgekehrt, also beim Anlernen am CTG, bewegt sich R^2 in allen Zuständen um einen Wert zwischen 0,15 und höchstens 0,27. Dabei bleibt SE bei 2,4 – 2,9 Wochen. Beim Anwenden des am CTG angelernten Scores auf MKG_M erreicht R^2 in oZ einen Wert von 0,34 (Abbildung 29). In den anderen beiden Zustandsgruppen bleibt er unter 1,6.

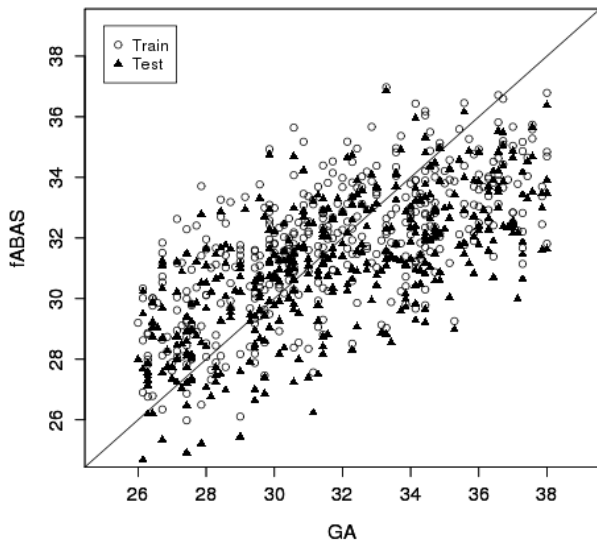


Abbildung 27: oZ: fABAS_{v2} angelernt am MKG_M (Train)-> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)

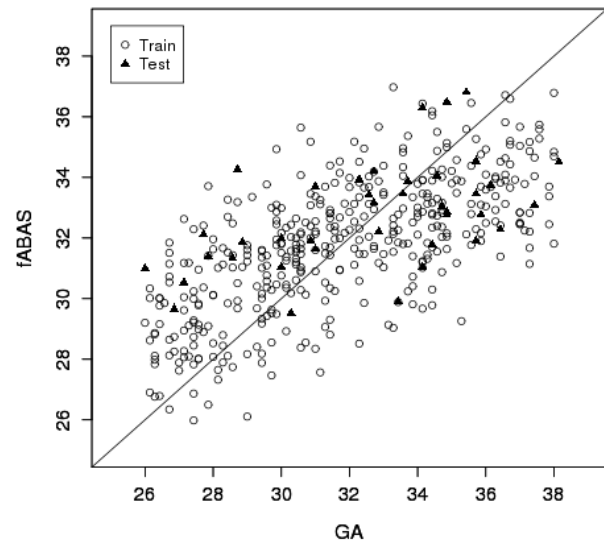


Abbildung 28: oZ: fABAS_{v2} angelernt am MKG_M (Train)-> und am CTG_M angewendet (Test)

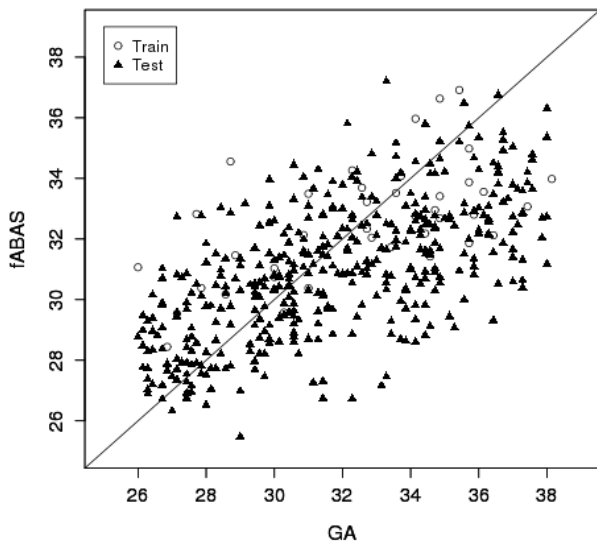


Abbildung 29: oZ: fABAS_{v2} angelernt am CTG_M (Train)-> und am MKG_M angewendet (Test)

Tabelle 8: Datensätze für Variante 1 der Kreuzvalidierung, 1. Spalte: Datensätze, 2. Spalte: Verhaltenszustand (state), 3. Spalte: Anzahl der Messungen dargestellt in Normalgruppe/IUGR; Normalgruppe (x wurden statistisch durch die Cook-Distanz ausgeschlossen)

Datensatz für Variante 2	State	Anzahl der ausgewählten Fälle (normal/IUGR)
CTG München (kein cook?)	oZ	39/32
	1F	8/20
	2F	36/22
		total (excluded)
CTG Porto	oZ	286 (12)
	1F	118 (5)
	2F	228 (14)
MKG/MKGres Porto	oZ	455 (20)
	1F	166 (7)
	2F	414 (14)
MKG/MKGres Muenchen	oZ	410 (15 cook)
	1F	108 (5 cook)
	2F	370 (13 cook)

7.2 Diskrimination der Patientengruppen

7.2.1 Variante 1

$$fABAS = a + b \cdot AMP + c \cdot skewness + d \cdot gMSE3_{alt} + e \cdot pNN5 + f \cdot VLF/LF$$

Tabelle 9: Ergebnisse der Logistischen Regression zur Trennung IUGR von Normalgruppe in Variante 1, AUC mit 95% Konfidenzintervall.

fABAS angelernt an	Diskrimination an	State	AUC	KI- unten	KI- oben	Signifikanz
MKG_{Mres}	CTG _{M-normal+IUGR}	1F	0,929	0.82	1	<0.001
		2F	0,713	0.575	0.85	0.0024
		oZ	0,736	0.62	0.851	<0.001
CTG_{M-normal}	CTG _{M-normal+IUGR}	1F	0,830	0.653	1	0.0003
		2F	0,599	0.442	0.755	0.217
		oZ	0,766	0.654	0.878	<0.001

Der Score wurde zunächst an den für den Münchener CTG-Datensatz angepassten MKG-Daten angelernt (1. Spalte) und dann zur Diskrimination der gesunden und Feten mit Wachstumsrestriktion im CTG aus München angewendet (MKG_{Mres} ->CTG_{M-normal+IUGR}; siehe auch Abbildung 30 für stateunabhängige Analyse). Die Trennung ist in allen Zuständen signifikant. Das Konfidenzintervall liegt immer über der 0,5. Dabei sind die besten Werte im ruhigen Zustand zu sehen. Der an CTG-Daten gesunder Feten angelernte Score trennt die IUGR-Feten ähnlich gut von den gesunden (siehe für oZ Abbildung 31). Nur im aktiven Zustand wird keine Signifikanz erreicht. (siehe Tabelle 9)

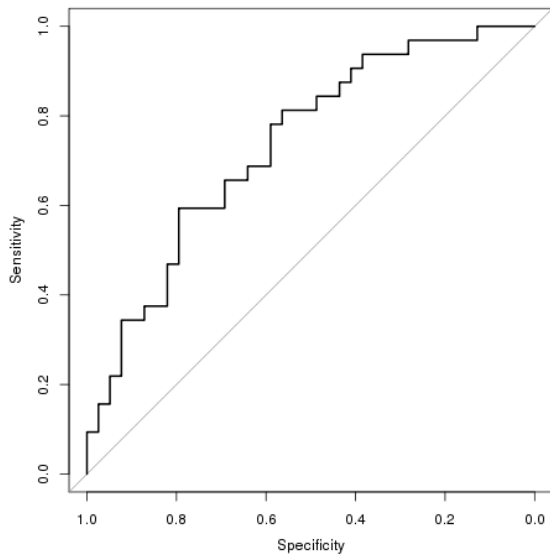


Abbildung 30: oZ: fABAS angelernt am MKG_{M-res} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am $CTG_{M-normal+IUGR}$ (Test)

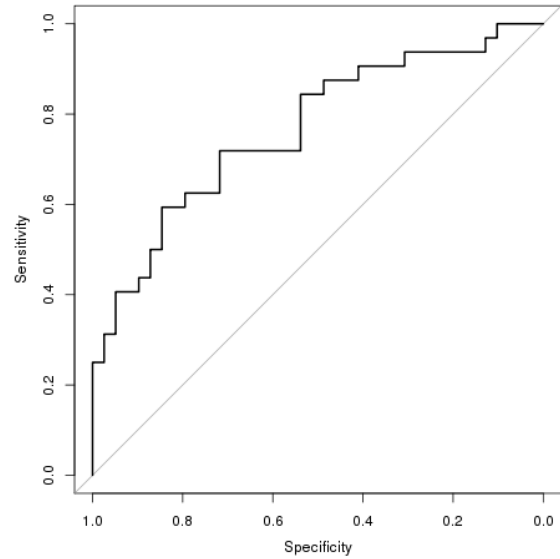


Abbildung 31: oZ: fABAS angelernt am $CTG_{M-normal}$ (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am $CTG_{M-normal+IUGR}$ (Test)

7.2.2 Variante 2

$$fABAS_{V2} = a + b * AMP + c * skewness + d * gMSE3_{neu} + e * VLF/LF$$

Tabelle 10: Ergebnisse der Logistischen Regression zur Trennung IUGR von Normalgruppe in Variante 2, AUC mit 95% Konfidenzintervall

fABAS angelernt an	Diskrimination an	State	AUC	KI- unten	KI- oben	Signifikanz
MKG_M	$CTG_{M-normal+IUGR}$	1F	0,70	0,48	0,93	0,076
		2F	0,64	0,49	0,79	0,062
		oZ	0,68	0,55	0,80	0,006
CTG_{M-normal}	$CTG_{M-normal+IUGR}$	1F	0,74	0,53	0,96	0,027
		2F	0,65	0,50	0,80	0,045
		oZ	0,66	0,53	0,79	0,014

Mit den angepassten Berechnungen der Parameter wird der fABAS am normalen MKG angelernt und dient zur Diskrimination gesunder und IUGR- Feten. Wie in Tabelle 10 zu

sehen, wird hier nur im Datensatz der oZ ein signifikanter Wert erreicht (siehe Abbildung 32). Das KI in 1F und 2F umschließt die 0,5. Bei der Gruppentrennung durch den am gesunden CTG angelernten Score, wird in allen Zuständen ein signifikanter Wert erreicht (beispielhaft siehe Abbildung 33). In 2F scheint das KI die 0,5 zu beinhalten aber bei einer Signifikanz von 0,045 ist davon auszugehen, dass der KI-unten ein vom Programm abgerundeter Wert ist und somit die 0,5 nicht im KI enthalten ist.

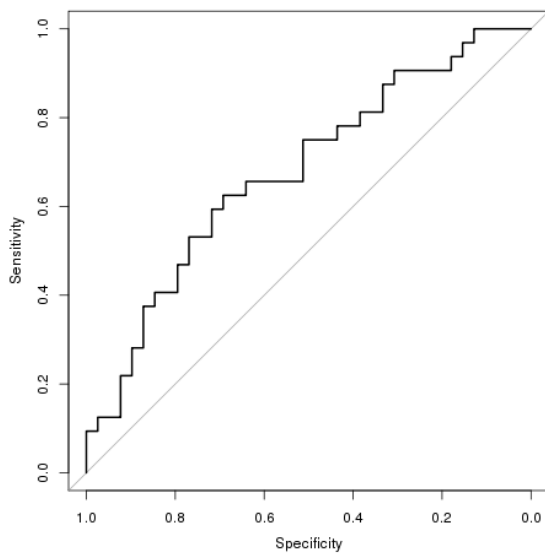


Abbildung 32: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR} (Test)

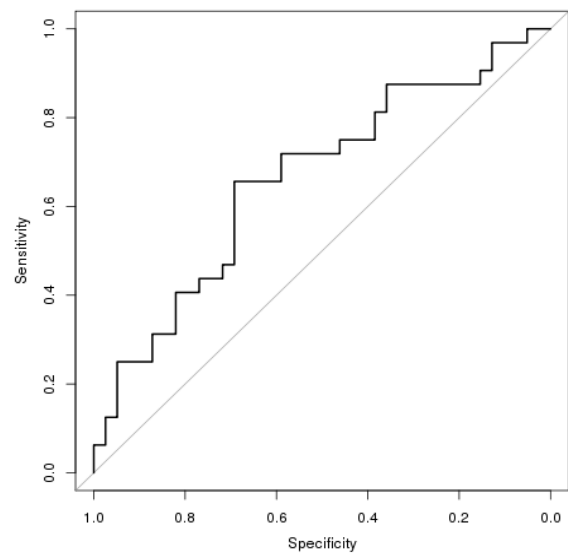


Abbildung 33: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR} (Test)

8 Diskussion

Diese Form des multizentrischen Datenvergleichs wurde gewählt, da es technisch momentan nicht möglich ist ein CTG parallel zum MKG abzulesen.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Reifungsaltersschätzung der Normalgruppe bei den CTG-Daten mit einem geringen Verlust an Genauigkeit im Vergleich zu den MKG-Daten möglich ist. Deutlich höher ist der Verlust an Genauigkeit zwischen den Studienzentren aufgrund der unterschiedlichen Patientengruppen. Es wurde weiterhin deutlich, dass die unterschiedliche Zeitbasis von MKG und CTG bei der vorgeschlagenen Transformation nebensächlich ist im Vergleich zur schlechten Signalqualität beim CTG. Aus diesem Grund wären weiterführende Untersuchungen mit mehr involvierten Zentren und größeren Datensätzen für die Zukunft anzustreben.

Besonders da die Patientengruppentrennung in den CTG-Daten beim am MKG angelernten Reifungsaltersscores signifikant die Feten mit Wachstumsrestriktion von den gesunden zu unterscheiden vermochte. Genauso funktionierte die Diskrimination mit dem am CTG angelernten fABAS.

8.1 Allgemeine Methodendiskussion-Einschränkungen des fABAS

Der fABAS selbst unterliegt einigen Einschränkungen, die sich im Verlust der Genauigkeit der Vorhersagbarkeit widerspiegeln. Zum einen ist die Entwicklung der HRV-Parameter über die Zeit nicht uneingeschränkt linear. Gerade bei den kleineren Datensätzen der CTG-Messungen könnte das eine größere Rolle spielen. Zum anderen ist die Einschätzung der Verhaltenszustände untersucherabhängig. In dieser Arbeit waren es für alle Messungen dieselben Untersucher aber auch die Häufigkeit der verschiedenen States sind zum Beispiel Kollektiv- und Tageszeitabhängig. Daraus ergeben sich zum Teil sehr kleine Datensätze für einige der States.

8.1.1 Einfluss der SSW auf die Güte der Vorhersagbarkeit des fABAS

Wie oben erwähnt, variiert die Spanne der SSW zwischen den einzelnen Datensätzen. Beim CTG aus Portugal haben wir Messungen von der 24.-40.SSW. Aus München gab es nur CTGs zwischen der 26.-38.SSW.

Wie bei Hoyer et al. beschrieben, beeinflusst ein Unterschied in der Spanne der SSW die Genauigkeit der Ergebnisse. (Hoyer et al. 2015) Bei den Datensätzen mit einer größeren Spanne wird bei gleichen SE R2 systematisch größer. Wenn der anzulernende Datensatz eine kleinere SSW-Spanne besitzt, als der zu validierende, ist der Anstieg von SE mit der inkompletten angelernten SSW-Spanne zu erklären. Andersherum kann SE kleiner werden, wenn eine größere Spanne zum Anlernen als später zum Validieren genutzt wird. Deshalb wurden die MKG-Daten entsprechend der SSW-Spanne der CTG-Daten ausgewählt, auch wenn dadurch ein Verlust an Datenvielfalt einhergeht. Das erklärt den Unterschied im Anlernen der normalen MKG-Datensätze für Portugal und München. R2 ist dort beim Vergleich mit Portugal meist etwas größer als bei München.

Der fABAS basiert auf einer linearen Regression. Das bedeutet große Abweichungen der Reifungseinschätzung von der tatsächlichen SSW werden durch eine große Streubreite im Diagramm sichtbar. Dabei lässt sich besonders in den sehr frühen SSW ein Trend nach oben, das heißt das Alter wird überschätzt, und in späten SSW nach unten, also das Alter wird unterschätzt, erkennen. Dieser Effekt kann auf mathematische Defizite in der Modellanpassung des fABAS zurückzuführen sein.

Die Reifung des ANS ist nicht wie im Modell angenommen über den gesamten untersuchten Reifungsaltersbereich linear. Es gibt Sprünge in der Entwicklung etwa um die 29. und die 32. SSW in denen die parasympathische Modulation schneller reift. Dabei besteht über den gesamten Zeitraum ein Abfall des autonomen Informationsflusses, der eine Zunahme der Komplexität bedeutet. Entwicklungssprünge zwischen den Gestationsintervallen 28.-32. und 32.-35. SSW sind in der mittleren Herzfrequenz und der kurzfristigen Vorhersagbarkeit der Herzschlagzeitreihen zu erkennen.

Es ist bekannt, dass im letzten Viertel der Schwangerschaft (SS) pNN5, SDNN und die HF steigen. Die Schiefe und Komplexität haben dagegen in den ersten 2/3 den stärksten Einfluss und die Amplitude steigt vor der 28.-35.SSW. Denn vor der 30. SSW sind kurzzeitige Dezelerationen physiologisch, während nach der 30. SSW Akzelerationen mit zunehmender Dauer häufiger auftreten. In der ersten Hälfte des 2. Trimesters verstärken sich dann wieder die sympathischen Einflüsse.

Das Herz wird mit zunehmendem Wachstum des Fetus ebenfalls größer und erhält im dritten Trimester die Möglichkeit neben der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen durch das Schlagvolumen zu modifizieren. Dadurch sinkt die mittlere Herzfrequenz und die

Vorhersagbarkeit des Folgeherzschlages nimmt ab. Die Herzfrequenzvariation wächst. (Van Leeuwen et al. 1999, Hoyer et al. 2009, Pillai und James 1990a)

Schneider et al. untersuchten im Speziellen die Sympatho-vagale-Balance anhand der Beziehung zwischen SDNN und RMSSD. Signifikant war SDNN/RMSSD erst nach der 35. SSW. Dies deutet darauf hin, dass die Entwicklung des ANS etwa zu diesem Zeitpunkt vollendet wird. (Schneider et al. 2008) Ohta et al. untersuchten die Entfaltung des niederfrequenten Spektrums über die Schwangerschaft und stellten ebenfalls fest, dass ein lineares Modell nicht ausreicht, um die fetale Entwicklung widerzuspiegeln. (Ohta et al. 1999) (Abbildung 34)

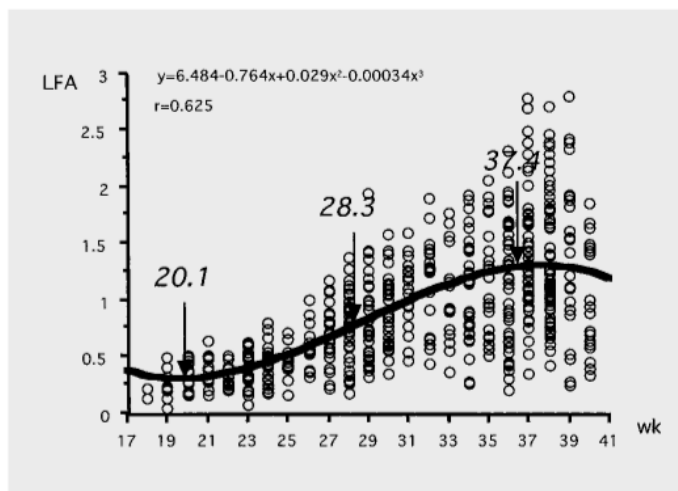


Abbildung 34: Verteilung des LF-Bereichs der HRV gesunder Feten über die Schwangerschaft; entnommen aus (Ohta et al. 1999)

Die Ergebnisse zum klassischen LF/HF-Verhältnis (TaskForce 1996) sind nur in der Gruppe vor der 32. SSW umfassend. Die bekannten Parameter der sympatho-vagalen Beziehungen sind nicht in der Lage diese angemessen in der zweiten Hälfte des dritten Trimesters der Schwangerschaft widerzuspiegeln. (David et al. 2007)

Das alles bedeutet der fABAS ist ein guter Score zur Einschätzung des Reifungsalters aber er erfasst bei weitem noch nicht alle Details, die die Entwicklung von der 20. bis zur 40. SSW ausmachen.

In dieser Arbeit wurden keine möglichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern berücksichtigt. Dies resultierte aus den Ergebnissen von Lange et al. (Lange et al. 2005) Inzwischen haben neue Untersuchungen von Goncalves et al. erbracht, dass weibliche Feten nach der 34. SSW eine höhere mittlere HF und Entropie, sowie eine geringere

Kurzzeitvariabilität und sympatho-vagale Balance aufweisen. (Goncalves et al. 2018)
Wiederum konnten Kapaya et al. im selben Jahr keinen signifikanten Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Feten erfassen. (Kapaya et al. 2018)

8.1.2 Einfluss der unterschiedlichen Patientengruppen auf Verhaltenszustand und den fABAS

Durch fehlende ethisch vertretbare Möglichkeiten invasiv den Fetus und seine Entwicklung zu untersuchen und zu quantifizieren, haben sich Methoden etabliert, die es von außen erlauben die Gesundheit des Fetus zu bewerten. Das ANS als wesentlicher Leistungsträger der Entwicklung der fetalen Anpassungsfähigkeit an wechselnden Bedarf und Angebot spiegelt sich in Herzfrequenz und Bewegungen des Fetus wider. Nijhuis et al. formulierten an Langzeitbeobachtungen vier fetale Verhaltenszustände, die durch Herzfrequenzmuster, Körperbewegungen und Augenbewegungen beeinflusst werden. Dabei sind der prozentuale Zeitanteil der einzelnen Zustände und das Maß an Koinzidenz der Parameter abhängig vom Gestationsalter. (Nijhuis et al. 1982)

Auch andere Autoren konnten diese Beobachtungen bestätigen. (Pillai und James 1990b, Pillai und James 1990a, DiPietro et al. 1996) Der Zeitanteil des Zusammenfalls der Variablen steigt von der 32. bis 38. SSW für 1F von 10-15% auf 25-30% und der Anteil von 2F von circa 45% auf 55-60%. Phasen ohne zeitgleiches Auftreten der Parameter sinken von 40% während der 32. SSW auf unter 20%.

Nijhuis et al. postulierte die Verhaltenszustände erst ab der 32. SSW. (Nijhuis et al. 1982) In dieser Arbeit wurden sie äquivalent der Anpassung von Schneider et al. bereits ab der 20.SSW genutzt. In ihrer Publikation werden als Äquivalente ruhiger und aktiver Phasen der Kinder typische Herzfrequenzmuster auch schon vor der 32. SSW charakterisiert. Aktiver und ruhiger Schlaf beziehungsweise aktives und ruhiges Wachsein wurden nicht unterschieden. Sie konnten keinen Unterschied im Vergleich zwischen ruhigem bzw. aktivem Zustand vor oder nach der 32. SSW feststellen. Der aktive Zustand ist immer mit höheren SDNN- und RMSSD-Werten und niedrigeren Komplexitätsniveaus assoziiert. Letzteres bedeutet, dass die Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlages steigt. Demnach bedeutet eine sympathische Aktivierung auch eine Regularisierung des Herzschlages. Der Abfall der mittleren Herzfrequenz über die Schwangerschaft, der im ruhigen Zustand gut zu sehen ist,

lässt sich schwieriger Nachweisen durch die Zunahme der Akzelerationen. (Schneider et al. 2008, Schneider et al. 2009)

Außerdem sind die Übergänge zwischen den einzelnen States fließend. Das Herzfrequenzmuster ändert sich im Übergang von 1F zu 2F zuerst. Dagegen ist es der letzte Parameter der sich beim Übergang von 2F zu 1F wandelt. (Nijhuis et al. 1998)

Deswegen werden zusätzlich zu den beschriebenen Parametern noch Atemexkursionen, Schluck- und Mundbewegungen und das fetale Miktionsverhalten beobachtet. Dabei sind Akzelerationen der Herzfrequenz in Terminnähe in 85% mit Bewegungen des Feten assoziiert und Bewegungen in 92% mit Akzelerationen. (Gagnon 1992) Nach Nijhuis et al. gibt es fetale Mundbewegungen ausschließlich in 1F im höheren Gestationsalter. (Nijhuis 1986) Ebenso treten thorakale Atemexkursionen in den letzten 10 Wochen der Schwangerschaft auf. In 1F sind sie regelmäßiger, allerdings in 2F häufiger. (Nijhuis 1986) Im Rahmen der fetalen respiratorischen Sinusarrhythmie beobachteten mehrere Autoren ein charakteristisches Maximum zwischen 0,6 und 1Hz während dieser Thoraxexkursionen.

(Wakai et al. 1993, Ferrazzi et al. 1989) Zusammenfassend bedeutet dies der Fetus wird aktiver zum Termin hin, der sympathische Anteil des ANS wird häufiger aktiviert aber auch die fetalen Thoraxexkursionen werden häufiger und sind mit Aktivität assoziiert. Sie sind mit einer vagal vermittelten Komponente der HRV assoziiert und spiegeln sich entsprechend im höheren Frequenzspektrum der Herzzeitreihe wider.

Hier ist zu erkennen, dass der aktive Zustand sehr wichtig ist in der Reifeinschätzung des Fetus, da in diesem die wichtigsten und deutlichsten Merkmale in Varianz und Komplexität hervortreten. Im ruhigen Zustand kann bei Betrachtung längerer Zeitreihen nur ein kleiner Anstieg der Gesamtvariabilität und keine Zunahme der fHRV beobachtet werden. Somit trägt der ruhige Zustand nur einen geringen Teil zur Zunahme der fHRV über die SSW zum Termin bei. Dagegen bietet er sich an, um die Eigenregulationsfähigkeit des Herzens einzuschätzen, da es hier die kleinsten Einflüsse durch das ANS gibt. (Hoyer et al. 2009)

Auch in den Kriterien des Non-Stress-Tests beim CTG ist die Beurteilung des aktiven Zustandes der wichtigste Parameter. Die CTG-Messung in Ruhe wird so lange fortgeführt, bis 20min mit zwei bewegungsassoziierten Akzelerationen aufgezeichnet wurden. Hier wird ein Nachteil des MKG deutlich. 30 min Aufzeichnung sind bereits ein Höchstmaß des Tolerablen für schwangere Frauen allerdings reicht diese Zeit nicht zwingend aus, um einen aktiven Zustand aufzuzeichnen. (Nijhuis et al. 1982, Pillai und James 1990b)

In der hier vorgelegten Arbeit wurde nur das Kardiogramm, das bedeutet nur die fHRV ausgewertet. In die Beurteilung der States flossen Parameter wie stete Augenbewegung, und häufige körperliche Bewegung nicht mit ein. Es ist schwierig beim MKG andere elektronische Geräte in unmittelbarer Nähe zu nutzen, da es zu technischen Interferenzen führen würde. (DiPietro et al. 1996, Mensah-Brown et al. 2010) Wie erwähnt sind diese Größen in ihrer Gesamtheit ein Maß für den Verhaltenszustand. Nicht beachtet wurden, auch dadurch, die Übergänge zwischen den States die von 5s bis 1320s dauern können (Pillai und James 1990b) und weder vollständig 1F noch 2F sind. Oft kann der Verhaltenszustand eines Fetus nur im Vergleich zu den Minuten davor oder danach als ruhig oder aktiv eingeschätzt werden. Bei 30-minütigen Messungen kann es sein, dass diese Vergleichsmöglichkeit intraindividuell nicht miterfasst wurde. Versuche diese Problematik der „globalen“ visuellen Einschätzung des Verhaltenszustandes, die abhängig ist vom Untersucher und von der Lage des Fetus, mit Hilfe von automatisierten Modellen zu beheben, waren nicht erfolgreich. (Visser et al. 1993, Jongasma und Nijhuis 1986) Die visuelle Klassifikation ergab eine geringere Abweichung von der tatsächlichen SSW als die automatische. Allerdings konnte S.Leibl mit ihren positiven Ergebnissen für die unklassifizierten Datensätze in ihrer Dissertation nachweisen, dass schon allein die HF-Muster wichtige Informationen zur Reifungseinschätzung des ANS liefern. (Leibl 2018)

Besonders tageszeitabhängig lassen sich zyklische Veränderungen von HF-Mustern detektieren. Am Tage zeigte sich eine niedrigere HF und eine erhöhte fHRV. Am Abend und in der Nacht konnte eine Häufung des Zustandes 4F beobachtet werden. Die Bewegungsaktivität ist in den Morgenstunden reduziert und kann am Nachmittag und am Abend vermehrt verzeichnet werden. (de Vries et al. 1987, Visser et al. 1982) Auch Kapaya et al. verzeichneten einen signifikanten Unterschied in der mittleren Herzfrequenz, und der Kurz- und Langzeitvariation im CTG zwischen Tag und Nacht für gesunde Feten. (Kapaya et al. 2018)

Für diese Studie wurde der Zeitpunkt der Messung nicht berücksichtigt. Wir richteten uns nach den Wünschen der Schwangeren und ihrem Zeitplan, was nach de Vries et al. und Visser et al. zu Veränderungen der fHRV unabhängig von der SSW und somit zu veränderten Ergebnissen in der Vorhersage führen könnte. (de Vries et al. 1987, Visser et al. 1982) Dagegen konnten Lange et al. keinen Unterschied in der fHRV zu zwei verschiedenen

Messzeitpunkten nachweisen. Sie verglichen Messungen um 8 Uhr mit Messungen um 18 Uhr. (Lange et al. 2005) Nijhuis et al. konnten auch keine Abhängigkeit der Tageszeit beobachten. (Nijhuis et al. 2000) Ebenso konnte ein vermehrtes Auftreten fetaler Thoraxexkursionen nach mütterlichen Mahlzeiten beobachtet werden. (de Vries et al. 1987) Die tageszeit- und gewohnheitsabhängigen äußeren Einflüsse könnten demnach den größten Unterschied zwischen den verschiedenen Patientengruppen ausmachen, da nicht darauf geachtet wurde, diese zu vereinheitlichen. Der Zeitpunkt der Messung und die dazugehörigen mütterlichen Umstände, wie Mahlzeit, Sport oder Stress vor der Untersuchung, wurden nicht aufgezeichnet und in der Auswertung beachtet. Vereinheitlicht wurde es durch die Vorgabe Non-Stress, dass die Messung zugeschnitten wurde, die verschiedenen Zustände untereinander verglichen und die HRV nach Standards berechnet wurden. Um die äußeren Einflüsse und die Unterschiede zwischen den Zentren zu minimieren müssten weitere Untersuchungen mit größeren Datensätzen und an vielen weiteren Standorten gemacht werden.

8.2 Inhaltliche Diskussion

Mit am CTG gemessenen fetalen Herzfrequenzen kann das Reifealter des fetalen ANS gut abgeschätzt werden. Trotz fehlender Detektion von Einzelschlägen ist der fABAS auf das CTG übertragbar. Das legt den Schluss nahe, dass höhere Oszillationsfrequenzen für diese Art der Einschätzung weniger bedeutsam sind. Dies wird besonders deutlich, da pNN5 bereits im primären fABAS keinen großen Einfluss hatte aber im angepassten fABAS ohne große Verluste in der Vorhersagekraft komplett entfernt werden kann.

Das größere Problem neben den oben erwähnten unterschiedlichen Probandengruppen und Zentren, werden die gehäuften Artefakte im CTG sein. Es war bei einigen CTG-Messungen nicht möglich ein 30min Intervall herauszuschneiden mit weniger als 5% Artefakte. Diese Messungen wurden hier nicht in die Berechnungen mit einbezogen aber verdeutlichen das Problem. Jeder CTG-Abschnitt musste artefaktkorrigiert werden, während das beim MKG selten der Fall war. Das könnte zusammenhängen mit der Form der Messung. Es werden relativ kleine Schallköpfe direkt auf dem Bauch der Mutter befestigt und sind somit anfällig dafür, bei jeder Bewegung zu verrutschen. Auch die Art der Aufzeichnung ist anfälliger als beim MKG. Das CTG misst die Herzbewegung, was bei mütterlichen und fetalen Bewegungen zu Interferenzen führt. Das MKG dagegen besitzt einen großen, stabilen Messsensor der

kardialen elektromagnetischen Erregung. Es gibt nur vereinzelt Artefakte und nur selten dreht sich der Fetus komplett aus dem Messbereich.

8.2.1 Die Kreuzvalidierung

Die Haupthypothese, der fABAS sei auf das CTG übertragbar, bestätigte sich bei den Untersuchungen. Wie in der Hypothese erwähnt geht ein Verlust an Genauigkeit damit einher. In der ersten Variante des Vergleichs mit den Daten aus Portugal ist zu sehen, dass der Score am MKG angelernt einen hohen Güteverlust beim Anwenden auf die resampelten MKG-Daten aufweist. Das bedeutet die unterschiedlichen Zeitbasen zwischen dem Lern-Set und Test-Set beeinflussen den Score wie er in Variante 1 besteht stark. Dagegen ist die Güte beim Anlernen an den resampelten MKG-Daten beinahe mit der der unveränderten MKG-Daten zu vergleichen. Daraus lässt sich im ersten Schritt schlussfolgern, dass das Resampeln, also die Einschränkung der Messgeschwindigkeit und das Mitteln der Werte über einem bestimmten Fenster, den fABAS nicht einschränken. Dennoch kommt es zu kleineren Güteverlusten im direkten Vergleich mit dem CTG. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass die Hersteller der CTG-Geräte die Algorithmen entsprechend ihrer Anforderungen etwas variieren und unser Resampeln das Preprocessing der CTG-Geräte nicht vollständig abbildet. Die CTG-Daten waren zusätzlich artefaktreicher und bedurften einer stärkeren Überarbeitung im Rahmen unserer gesetzten Grenzen.

Dies könnte auch der Hauptgrund dafür sein, dass die Validierung mit den Münchener Daten schlechter ausfiel. Trotz weitaus längerer Datensätze war es schwierig für die Gruppe oZ 30min am Stück artefaktarm herauszuschneiden. Außerdem ist die SSW-Spanne kleiner als bei den portugiesischen Daten, die bereits kleiner war, als unsere zunächst angesetzte Spanne von 20. bis 40. SSW. Dies schränkte auch unsere Auswahl im MKG ein. Das Intervall erstreckt sich lediglich von der 26. bis zur 38. SSW. Wie oben beschrieben ist der lineare Verlauf der Parameter am deutlichsten vor der 32. SSW zu erkennen und in diesem Bereich werden die besten Vorhersagewerte erreicht. Der Datensatz der CTG-Daten aus München bildet demnach nur etwa die Hälfte der möglichen SSW vor der 32. SSW ab. Auch nach der 32. SSW umfasst der Datensatz nur 6 Wochen. Von den verschiedenen Steigungen der fHRV während der Schwangerschaftswoche beinhaltet der Datensatz aus München zur Hälfte die steilen Veränderungen von vor der 32. Woche und zur Hälfte die flachen danach. Das verstärkt in diesem Fall den nichtlinearen Verlauf der HRV Parameter.

Zusätzlich ist der Datensatz mit weniger als 40 Messungen pro Verhaltenszustand weitaus kleiner als der aus Portugal oder gar der aus Jena. Im Verhaltenszustand 1F sind es nur 8 Aufnahmen. Hier zeigen sich beim Anlernen auch die höchsten Werte in der SE und die geringsten R^2 .

Bei der Kreuzvalidierung der Daten aus Portugal mit denen aus Jena in der zweiten Variante, kann man beim Vergleich der resampelten MKG-Daten mit den normalen MKG-Daten erkennen, dass die Anpassung der Parameter an die uns bekannten technischen Unterschiede zwischen MKG und CTG erfolgreich war. Beim Anwenden des am normalen MKG angelernten fABAS am resampelten MKG steigt die SE in allen Zuständen um weniger als 0,1 Wochen. Das entspricht einer SE von weniger als einem Tag. Dementsprechend sind die normalen MKG-Daten mit den resampelten in diesem Teil der Studie gleichzusetzen. Das Anwenden des fABAS an den CTG-Daten dagegen zeigt einen deutlichen Güteverlust. Allerdings kann der fABAS wieder mit hoher Güte am CTG angelernt werden um wiederum beim Anwenden am MKG schlechter zu werden. Dies zeigt deutlich, dass es Unterschiede zwischen den Studienpopulationen oder der Signalerfassung und -verarbeitung des CTG gibt, die wir nicht ausreichend erfasst haben. Die unterschiedliche Zeitbasis und die Erfassung schneller Rhythmen beeinflussen den fABAS kaum, wie man im Vergleich der normalen und der resampelten MKG-Daten sehen kann. Neben den bereits erwähnten Faktoren, wie Menge der Artefakte, Spanne der SSW und Qualität der Aufzeichnung könnte es ein Hinweis sein, dass schon bei der Erfassung der Herzschläge im CTG große Abweichungen entstehen, die wir mit einer Mittelung unserer hoch auflösenden MKG-Schlag-zu-Schlag-Intervalle nicht ausreichend reproduzieren. Zum Beispiel erkennt das CTG eine Extrasystole nicht als solche, sondern als normalen Herzschlag und wertet ihn entsprechend aus. Im MKG können solche vereinzelt Irregularitäten manuell korrigiert werden im CTG durch die Fensterung und Mittelung der HF nicht. Eine höhere zeitliche Auflösung ist durch die physikalischen Eigenschaften des Dopplersignals und der damit verbundenen Notwendigkeit der Autokorrelationsalgorithmen nicht möglich. (Pardey et al. 2002, Peters et al. 2001) Es wären weitere CTG-Datensätze notwendig, um das Preprocessing der CTGs vollständig zu verstehen. Die Größe der Datensätze fällt auch hier negativ ins Gewicht. Die Verhaltenszustände oZ und 2F erbringen beim Anlernen eine größere Güte als 1F. Im ruhigen Zustand ist allerdings bemerkenswert, dass die Vorhersagekraft beim Anwenden auf das

MKG zunimmt. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die höhere Fehlerrate in CTG-basierten Modellen hauptsächlich durch zufällige Effekte verursacht wird, während der systematische Teil fast auf dem Niveau der MKG-basierten Modelle identifiziert wird.

Ein ähnliches Bild ist bei der Auswertung der Kreuzvalidierung in Variante zwei an den Münchener Daten zu sehen. Die Vorhersagekraft nimmt zwischen den normalen und den resampelten MKG-Daten kaum ab ist aber deutlich geringer als bei den Berechnungen im Rahmen des Vergleichs mit den CTGs aus Portugal. Der einzige Unterschied, der dies erklären kann, ist die kleinere Spanne an SSW. Das Anlernen und Anwenden im Vergleich mit den CTG-Daten fällt wieder mit zunehmender SE und abnehmender R^2 schlechter aus. Insbesondere in 1F ist dies unter den oben genannten Gründen durch die geringe Fallzahl zu erklären.

Dass der aktive Zustand 2F mehr Information zur Reifeinschätzung des Fetus beinhaltet, als 1F konnte in dieser Arbeit nicht durchgehend reproduziert werden. Vielleicht geht genau diese zusätzliche Information im CTG unter. Besonders beeinflusst durch die ungenaue Schlag-zu-Schlag-Aufnahme des CTG wurden pNN5 und die Komplexität im fABAS. Die Amplitude und die Schiefe nehmen sowohl im ruhigen als auch im aktiven Zustand über den Schwangerschaftsverlauf zu, wenn auch stärker in 2F als in 1F. Das Verhältnis von VLF/LF zeigte nur in 1F einen Beitrag zum Score. In 2F konnte kein altersabhängiger Einfluss festgestellt werden. Die Parameter, die sich in den beiden Zuständen tatsächlich anders entwickeln und darstellen, also pNN5 und gmSE3, verlieren ihre Vorhersagekraft im CTG. In Ruhe wird die Vorhersage des nächsten Herzschlages schwieriger, die Komplexität nimmt zu. In 2F ist es genau andersherum.

Die visuelle Klassifizierung der Zustände hat noch mehr Einschränkungen als die oben erwähnten fehlenden zusätzlichen Informationen wie der Bewegungen des Fetus. Es gibt sehr große interindividuelle Unterschiede und oft kann ein Zustand nur als ruhig oder aktiv eingeschätzt werden, wenn man den Abschnitt daneben sieht. Das bedeutet die Zustände können interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen. Wobei wir hier eventuelle Übergänge zwischen den Zuständen nicht berücksichtigt haben. Im Datensatz aus München gibt es im Gegensatz zu denen aus Portugal und Jena keine zwei Messungen desselben Fetus. Demnach gab es keine intraindividuellen Vergleichsmöglichkeiten der verschiedenen States aber auch intraindividuelle Einflüsse, wie zum Beispiel mehrere Messungen eines Fetus mit hoher mittlerer HF in Ruhe, sind hier nicht vorhanden.

8.2.2 Die Diskrimination der Patientengruppen

Die Hypothese, man könne anhand des fABAS IUGR-Feten von gesunden Feten trennen, hat sich bestätigt. Besonders in der ersten Variante sind die Ergebnisse signifikant. Überraschend dabei ist, dass innerhalb von Variante 1 die Diskrimination besser durch den am MKG_{res} angelesenen Score funktioniert. Dies lässt sich wieder durch den Unterschied in der Größe der Datensätze erklären. Vom MKG gibt es deutlich mehr Messungen an denen der Score angelesen werden kann und dementsprechend genauer ist. Der Verlust an Diskriminationsfähigkeit des am CTG angelesenen fABAS an denselben CTG-Daten plus CTG-Messungen von IUGR-Feten, lässt sich wieder durch die fehlende Anpassung der von den genauen Schlag-zu-Schlag-Intervallen abhängigen Parameter $gMSE3$ und $pNN5$ erklären.

In Variante 2 ist das eher zu erwartende Bild bei der Gruppentrennung zwischen zwei Datensätzen beziehungsweise innerhalb eines Datensatzes zu sehen: Die Diskrimination wird besser, wenn der Score an einem Teil desselben Datensatzes angelesen wird, an dem er wieder angewendet wird. Überraschend ist, dass die Ergebnisse im Gesamten dennoch schlechter sind als bei Variante 1. Besonders im Vergleich mit den normalen MKG-Daten in den Zuständen 1F und 2F wird kein signifikantes Ergebnis erreicht. Das könnte die Frage aufwerfen, ob die Zustände gut identifiziert und herausgeschnitten wurden. Die Signifikanz der Ergebnisse in Variante 1 und allen vorherigen Untersuchungen lassen aber darauf schließen, dass der Fehler an anderer Stelle liegt. Ein Grund ist wieder die schlechte Signalqualität beim CTG, wodurch alle Ergebnisse unsicherer und weniger valide werden. Außerdem verbessert der angepasste Score die Vorhersage des Parameters der Komplexität am CTG und besitzt einen Parameter weniger. Dies erspart den Schritt zur Anpassung der Zeitbasis zwischen den verschiedenen Datensätzen aber die Gruppentrennung ist mit dieser Variante des Scores zwischen MKG und CTG nicht uneingeschränkt möglich. Dagegen wird die Gruppentrennung innerhalb vom CTG-Datensatz aus München in allen Zuständen signifikant, da der Score nun besser an die Zeitbasis des CTG angepasst ist.

9 Schlussfolgerung

Es ist wichtig die intrauterine Entwicklung des Fetus einschätzen zu können und eventuelle Störungen frühzeitig zu erkennen. Gerade die späte Wachstumsrestriktion nach der 32. SSW wird schnell übersehen und wird für bis zu 50% der unerwarteten intrauterinen Todesfälle in Terminnähe verantwortlich gemacht. (Baschat 2011) Der Dopplerultraschall kann dabei nahezu unauffällig sein. Das bedeutet bei plötzlichem Reaktivitätsverlust eines bisher unauffälligen Fetus muss mit einer drohenden Dekompensation gerechnet werden (Baschat 2010).

Im Unterschied zu diesen bisherigen CTG-Auswertungen, ist der fABAS in der Lage die altersabhängige Entwicklung der fetalen autonomen Regulation einzuschätzen. An MKG-Daten entwickelt, ist er mit einem geringen Verlust an Genauigkeit der Vorhersagekraft auch sehr gut an CTG-Daten anzuwenden. Dabei gibt es in der Signifikanz nur geringe Unterschiede ob der Score am MKG oder CTG angelernt wurde. Die verschiedenen Untersuchungsansätze sind also mit einer Reduktion der Güte gut aufeinander übertragbar. Die Veränderung des Scores um diese Übertragbarkeit zu erleichtern war ebenso erfolgreich und würde für die Zukunft den Schritt zur Anpassung der Zeitbasis überflüssig machen. Die Gruppentrennung zwischen gesunden Feten und Feten mit Wachstumsrestriktion ergab ebenfalls signifikante Ergebnisse. Allerdings erbrachte der für diese Arbeit veränderte, am MKG angelernte fABAS, bei der Gruppentrennung Resultate mit reduzierter Güte.

Zusammenfassend bedeutet dies, die diagnostischen Modelle und Kennwerte aus MKG-Untersuchungen können auf CTG-Datenbanken übertragen werden, mit Abstrichen auch umgekehrt. Theoretisch wären somit auch andere HRV-Parameter übertragbar.

Diese Übertragbarkeit des am MKG entwickelten Scores auf das CTG, ermöglicht es, diesen an dem universell verfügbaren CTG einzusetzen und ihn der breiten Bevölkerung zur Verfügung zu stellen, vorausgesetzt, die Aufzeichnung wird elektronisch gespeichert. Dies würde weitere Untersuchungen bei der intrauterinen Entwicklung ermöglichen und es könnten in Zukunft eventuell weitere Reifungsstörungen frühzeitig anhand des CTG erkannt werden. Auch Faktoren, die die Reifung negativ oder sogar positiv beeinflussen, könnten ausgemacht werden, um das Leben des zukünftigen Menschen zu verbessern. Zum Beispiel haben Lobmaier et al. kürzlich einen Zusammenhang zwischen Stress der Mutter und einer

Kopplung der mütterlichen und fetalen Herzfrequenz und einer milden fetalen Hypoxie zur Geburt festgestellt. (Lobmaier et al. 2019)

Die Übertragbarkeit neurovegetativer Reifungsmarker zwischen MKG und CTG würde gemeinsame Standards ermöglichen und damit die gemeinsame Nutzung von Datenbanken und Erkenntnissen, jedoch sind weitere multizentrische Datensätze notwendig, um Fehler, die aus unterschiedlichen kleinen Patientengruppen und Artefakten entstehen, zu minimieren.

10 Quellen

- Amorim-Costa C, Costa-Santos C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. 2016. Longitudinal evaluation of computerized cardiotocographic parameters throughout pregnancy in normal fetuses: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95 (10):1143-1152.
- Baffa O, Wakai RT, Sousa PL, Verzola RM. 1995. Fetal heart rate monitoring by magnetocardiograms. *Braz J Med Biol Res*, 28 (11-12):1333-1337.
- Barker DJ. 2004a. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359 (1449):1359-1366.
- Barker DJ. 2004b. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl*, 93 (446):26-33.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*, 31 (6):1235-1239.
- Baschat AA. 2004. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG*, 111 (10):1031-1041.
- Baschat AA. 2010. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med*, 38 (3):239-246.
- Baschat AA. 2011. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37 (5):501-514.
- Chaffin DG, Goldberg CC, Reed KL. 1991. The dimension of chaos in the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (5 Pt 1):1425-1429.
- 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. *Journal of Applied Physiology*, 102 (3):1057-1064.
- Dawes GS, Redman CW. 1992. Automated analysis of the FHR: evaluation? *Am J Obstet Gynecol*, 167 (6):1912-1914.
- Dawes GS, Moulden M, Redman CW. 1992. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol*, 80 (4):673-678.
- de Vries JI, Visser GH, Mulder EJ, Prechtl HF. 1987. Diurnal and other variations in fetal movement and heart rate patterns at 20-22 weeks. *Early Hum Dev*, 15 (6):333-348.
- DiPietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Hilton SC, Johnson TR. 1996. Fetal neurobehavioral development. *Child Dev*, 67 (5):2553-2567.
- DocCheck. o. J.-a. Embryonale Herzentwicklung [homepage on the internet]. http://flexikon.doccheck.com/de/Embryonale_Herzentwicklung, Date Accessed: 03.01.2018.
- DocCheck. o. J.-b. Intrauterine Wachstumsretardierung [homepage on the internet]. http://flexikon.doccheck.com/de/Intrauterine_Wachstumsretardierung, Date Accessed: 04.01.2018.
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra B-P. 2003. Heart rate variability - classical and new analysis methods.
- Ferrazzi E, Pardi G, Setti PL, Rodolfi M, Civardi S, Cerutti S. 1989. Power spectral analysis of the heart rate of the human fetus at 26 and 36 weeks of gestation. *Clin Phys Physiol Meas*, 10 Suppl B:57-60.
- Gagnon R. 1992. Fetal behavioral states: biological alteration. *Semin Perinatol*, 16 (4):234-238.
- Gauge SM, Henderson C. 2003. CTG-Training. 3 Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Gerstner T, Sprenger J, Schaible T, Weiss C, Koenig S. 2010. [Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability at different gestational weeks]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 214 (1):11-14.
- Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. 2006. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics*, 118 (1):91-100.

- Gimenez M, Beersma D, Daan S, Pol B, Kanis M, van Norren D, Gordijn M. 2016. Melatonin and Sleep-Wake Rhythms before and after Ocular Lens Replacement in Elderly Humans. *Biology (Basel)*, 5 (1).
- Goncalves H, Amorim-Costa C, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. 2018. Evolution of linear and nonlinear fetal heart rate indices throughout pregnancy in appropriate, small for gestational age and preterm fetuses: A cohort study. *Comput Methods Programs Biomed*, 153:191-199.
- 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.
- Henson G, Dawes GS, Redman CW. 1984. Characterization of the reduced heart rate variation in growth-retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*, 91 (8):751-755.
- Hick C, Hick A. 2006. *Intensivkurs Physiologie*. 5. Aufl. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer.
- Hoyer D, Maestri R, La Rovere MT, Pinna GD. 2008. Autonomic response to cardiac dysfunction in chronic heart failure: a risk predictor based on autonomic information flow. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31 (2):214-220.
- Hoyer D, Leder U, Hoyer H, Pompe B, Sommer M, Zwiener U. 2002. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med Eng Phys*, 24 (1):33-43.
- Hoyer D, Tetschke F, Jaekel S, Nowack S, Witte OW, Schleussner E, Schneider U. 2013a. Fetal functional brain age assessed from universal developmental indices obtained from neuro-vegetative activity patterns. *PLoS One*, 8 (9):e74431.
- Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, Tetschke F, Di Pietro Paolo D, Haueisen J, Schleussner E, Schneider U. 2009. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Hum Dev*, 85 (6):379-386.
- Hoyer D, Schneider U, Kowalski EM, Schmidt A, Witte OW, Schleussner E, Hatzmann W, Gronemeyer DH, van Leeuwen P. 2015. Validation of functional fetal autonomic brain age score fABAS in 5 min short recordings. *Physiol Meas*, 36 (11):2369-2378.
- Hoyer D, Nowack S, Bauer S, Tetschke F, Rudolph A, Wallwitz U, Jaenicke F, Heinicke E, Gotz T, Huonker R, Witte OW, Schleussner E, Schneider U. 2013b. Fetal development of complex autonomic control evaluated from multiscale heart rate patterns. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 304 (5):R383-392.
- 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.
- Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Goncalves H, Pytlik A, Amorim-Costa C, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Witte OW, Schleussner E, Stroux L, Redman C, Georgieva A, Payne S, Clifford G, Signorini MG, Magenes G, Andreotti F, Malberg H, Zaunseder S, Lakhno I, Schneider U. 2017. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas*, 38 (5):R61-R88.
- Jongsma HW, Nijhuis JG. 1986. Classification of fetal and neonatal heart rate patterns in relation to behavioural states. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 21 (5-6):293-299.
- Kapaya H, Jacques R, Anumba D. 2018. Comparison of diurnal variations, gestational age and gender related differences in fetal heart rate (FHR) parameters between appropriate-for-gestational-age (AGA) and small-for-gestational-age (SGA) fetuses in the home environment. *PLoS One*, 13 (3):e0193908.
- Krebs HB, Petres RE. 1978. Clinical application of a scoring system for evaluation of antepartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol*, 130 (7):765-772.
- Künzel W. 2002. *CTG-Buch*. 1 Aufl. München, Jena: Urban & Fischer.
- Kuśnierczak D. 2008. *Kurzzeitvariation als biophysikalischer Zustandsparameter des Feten nach Medikamentengabe [Dissertation]*. Universitätsmedizin Berlin.

- Lange S, Van Leeuwen P, Geue D, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2005. Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*, 43 (4):481-486.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering T. 2005. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*, 365 (9462):891-900.
- Leibl S. 2018. Einschätzung der fetalen Reifung anhand von Herzfrequenzmustern: FSU Jena.
- Lewis MJ. 2003. Review of electromagnetic source investigations of the fetal heart. *Med Eng Phys*, 25 (10):801-810.
- Lobmaier SM, Muller A, Zelgert C, Shen C, Su PC, Schmidt G, Haller B, Berg G, Fabre B, Weyrich J, Wu HT, Frasch MG, Antonelli MC. 2019. Fetal heart rate variability responsiveness to maternal stress, non-invasively detected from maternal transabdominal ECG. *Arch Gynecol Obstet*.
- Long W, Henry G, Llanos A. 1998. Autonomic and central neuroregulation of fetal cardiovascular function. RA Polin, WW Fox: *Fetal and neonatal physiology* Saunders Comp Philadelphia Tokyo, 1:943-960.
- Mensah-Brown NA, Wakai RT, Cheulkar B, Srinivasan S, Strasburger JF. 2010. Assessment of left ventricular pre-ejection period in the fetus using simultaneous magnetocardiography and echocardiography. *Fetal Diagn Ther*, 28 (3):167-174.
- Moore KL, Persaud TVN. 2007. *Embryologie*. 5. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer.
- Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Visser GH. 2000. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 89 (1):27-33.
- Nijhuis JG. 1986. Behavioural states: concomitants, clinical implications and the assessment of the condition of the nervous system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 21 (5-6):301-308.
- Nijhuis JG, van de Pas M, Jongsma HW. 1998. State transitions in uncomplicated pregnancies after term. *Early Hum Dev*, 52 (2):125-132.
- Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. 1982. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6 (2):177-195.
- Ohta T, Okamura K, Kimura Y, Suzuki T, Watanabe T, Yasui T, Yaegashi N, Yajima A. 1999. Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther*, 14 (2):92-97.
- Pardey J, Moulden M, Redman CWG. 2002. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186 (5):1095-1103.
- 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.
- Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. 2000. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA*, 284 (15):1939-1947.
- Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ, Whorwood CB. 2000. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35 (6):1301-1306.
- Pillai M, James D. 1990a. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 76 (5 Pt 1):812-816.
- Pillai M, James D. 1990b. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child*, 65 (1 Spec No):39-43.
- Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D, Force T. 1996. [Prevention of coronary disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension]. *Cardiologia*, 41 (2):149-182.
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. 1998. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*, 351 (9097):173-177.

- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. 2001. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res*, 4 (5):293-298.
- Rudolph A. 03.07.2012. Longitudinalstudie zur normalen Entwicklung autonomer Rhythmen im II. und III. Schwangerschaftstrimester mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse [Dissertation] Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klussmann A, Weippert M, Böckelmann I. 2014. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft [Leitlinie] AWMF online.
- Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, Hatzmann W. 2005. [Magnetocardiography--a possible supplementary method for early detection of fetal distress in high-risk pregnancies]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 209 (1):38-41.
- Schiermeier S, van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Daumer M, Reinhard J, Gronemeyer D, Hatzmann W. 2007. [Fetal heart rate variation in magnetocardiography and cardiotocography--a direct comparison of the two methods]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 211 (5):179-184.
- Schmidt RF, Lang F. 2007. *Physiologie des Menschen*. 30. Aufl. Heidelberg: Springer.
- Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, Hoyer D. 2009. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*, 30 (2):215-226.
- Schneider U, Frank B, Fiedler A, Kaehler C, Hoyer D, Liehr M, Haueisen J, Schleussner E. 2008. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, 36 (5):433-441.
- Shono H, Yamasaki M, Muro M, Oga M, Ito Y, Shimomura K, Sugimori H. 1991. Chaos and fractals which 1/f spectrum below 10(-2) Hz demonstrates full-term fetal heart rate changes during active phase. *Early Hum Dev*, 27 (1-2):111-117.
- Staneva K, N., Hagen K, Koepcke E, Sadenwasser W. 2002. aktueller-stand-der-probleme-aus-paediatischer-und-geburtshilflicher-sicht [homepage on the internet]. <http://www.kindergynaekologie.de/fachwissen/korasion/2002/aktueller-stand-der-probleme-aus-paediatischer-und-geburtshilflicher-sicht/>, Date Accessed: 05.01.2018:
- Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. 1991. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (3):515-523.
- TaskForce. 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* 17:354-381.
- van Leeuwen P, Schussler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. 1995. [Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 55 (11):642-646.
- Van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, Gronemeyer D, Hatzmann W. 1999. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev*, 54 (3):259-269.
- Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Gronemeyer D. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23 (11):909-916.
- Visser GH, Goodman JD, Levine DH, Dawes GS. 1982. Diurnal and other cyclic variations in human fetal heart rate near term. *Am J Obstet Gynecol*, 142 (5):535-544.
- Visser GH, Mulder EJ, Stevens H, Verweij R. 1993. Heart rate variation during fetal behavioural states 1 and 2. *Early Hum Dev*, 34 (1-2):21-28.
- Wakai RT, Wang M, Pedron SL, Reid DL, Martin CB, Jr. 1993. Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev*, 35 (1):15-24.
- Zhuravlev YE, Rassi D, Mishin AA, Emery SJ. 2002. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev*, 66 (1):1-10.

11 Anhang

11.1 Abbildungs-und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: entnommen aus (Peters et al. 2001), das Reflexionssignal (oben) wie es vom CTG aufgezeichnet wird, erscheint vor dem fetalen QRS-Komplex (F).
- Abbildung 2: Herzfrequenzbestimmung im CTG
Mittels Hüllkurve und Autokorrelationsfunktion werden im Huntleigh-System 10 fHR-Werte für jede 2,5s errechnet und gemittelt. Somit hat jede Minute 24 Pulsintervalle (ms). (Prof. Dr. U. Schneider, 2018)
- Abbildung 3: CTG – Herzfrequenzreihe. x-Achse Zeit in Minuten, y-Achse fHF in bpm. 2 Artefakte nach der zweiten und zwölften Minute sind zu erkennen.
- Abbildung 4: MKG-Herzfrequenzreihe. x-Achse Zeit in min, y-Achse fHF in bpm
- Abbildung 5: Übersicht aus der Habilitationsschrift von Prof. Dr. med. Uwe Schneider „Die normale intrauterine Reifung der autonomen Regulation und Einflüsse akuter und chronischer Stressreize beim menschlichen Feten – quantifiziert anhand der fetalen Herzfrequenzvariabilität“ entnommen, Angaben mit Referenz zu (Nijhuis et al. 1982), numerische Angabe nach (Pillai und James 1990b)
- Abbildung 6: Probandin in der isolierten Messkammer, der Kryostat ist über dem Bauch der Schwangeren auf das fetale Herz ausgerichtet
- Abbildung 7: Ablauf der Datenverarbeitung der primären MKG-Datensätze bis zur visuellen Klassifikation
- Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW des CTG-Datensatzes aus Portugal
- Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW in der Normalgruppe des CTG-Datensatzes aus München
- Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der SSW in der IUGR-Gruppe des CTG-Datensatzes aus München (1 Messung ohne Angabe der SSW enthalten (SSW =0))
- Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Messungen pro SSW im MKG-Datensatz aus Jena über einen Altersbereich von 24.-39. SSW
- Abbildung 12: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter gMSE3 (Komplexität) in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten
- Abbildung 13: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter gMSE3 (Komplexität) in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten
- Abbildung 34: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter pNN5 in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten

- Abbildung 15: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter pNN5 in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten
- Abbildung 46: Variante 1: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter AMP in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten
- Abbildung 17: Variante2: oZ: Boxplot der Vorhersagekraft des Parameter AMP in den MKG(1), MKG_{Pres}(2) und CTG_P(3) Daten
- Abbildung 18: oZ: fABAS angelernt am MKG_P (Train)-> und am MKG_{Pres} angewendet (Test)
- Abbildung 19: oZ: fABAS angelernt am MKG_{Pres} (Train) -> und am CTG_P angewendet (Test)
- Abbildung 20: oZ: fABAS angelernt am CTG_P (Train)->und am MKG_{Pres} angewendet (Test)
- Abbildung 21: oZ: fABAS angelernt am MKG_M (Train) -> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)
- Abbildung 22: oZ: fABAS angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> und am CTG_M angewendet (Test)
- Abbildung 23: oZ: fABAS angelernt am CTG_M (Train)-> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)
- Abbildung 24: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_P (Train)-> und am MKG_{Pres} angewendet (Test)
- Abbildung 25: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_P (Train)-> und am CTG_P angewendet (Test)
- Abbildung 26: oZ: fABAS_{V2} angelernt am CTG_P (Train)->und am MKG_P angewendet (Test)
- Abbildung 27: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_M (Train)-> und am MKG_{Mres} angewendet (Test)
- Abbildung 28: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_M (Train)-> und am CTG_M angewendet (Test)
- Abbildung 29: oZ: fABAS_{V2} angelernt am CTG_M (Train)-> und am MKG_M angewendet (Test)
- Abbildung 30: oZ: fABAS angelernt am MKG_{Mres} -> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR}
- Abbildung 31: oZ: fABAS angelernt am CTG_{M-normal} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR}
- Abbildung 32: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR} (Test)
- Abbildung 33: oZ: fABAS_{V2} angelernt am MKG_{Mres} (Train)-> ROC-Kurve der Diskrimination am CTG_{M-normal+IUGR} (Test)
- Abbildung 34: Verteilung des LF-Bereichs der HRV gesunder Feten über die Schwangerschaft; entnommen aus (Ohta et al. 1999)
- Tabelle 1: HRV Parameter des fABAS entwickelt durch (Hoyer et al. 2013a)
- Tabelle 2: Übersicht zu den Datensätzen der Studienzentren Jena, Porto und München nach SSW ausgewählt, ohne Ausschlüsse durch die Cook-Distanz
- Tabelle 3: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 1 zwischen den Datensätzen aus Portugal und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R²) und Signifikanz (p)

- Tabelle 4: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 1 zwischen den Datensätzen aus München und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)
- Tabelle 5: Datensätze für Variante 1 der Kreuzvalidierung des Altersscores, 1. Spalte: Datensätze, 2. Spalte: Verhaltenszustand (state), 3. Spalte: Anzahl der Messungen dargestellt in Normalgruppe/IUGR; Normalgruppe ((x) wurden statistisch durch die Cook-Distanz ausgeschlossen, beim CTG aus München gab es keine Ausschlüsse)
- Tabelle 6: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 2 zwischen den Datensätzen aus Portugal und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)
- Tabelle 7: Ergebnisse der Kreuzvalidierung des Altersscores in Variante 2 zwischen den Datensätzen aus München und Jena in Standardabweichung (SE), Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanz (p)
- Tabelle 8: Datensätze für Variante 1 der Kreuzvalidierung, 1. Spalte: Datensätze, 2. Spalte: Verhaltenszustand (state), 3. Spalte: Anzahl der Messungen dargestellt in Normalgruppe/IUGR; Normalgruppe (x) wurden statistisch durch die Cook-Distanz ausgeschlossen)
- Tabelle 9: Ergebnisse der Logistischen Regression zur Trennung IUGR von Normalgruppe in Variante 1, AUC mit 95% Konfidenzintervall.
- Tabelle 10: Ergebnisse der Logistischen Regression zur Trennung IUGR von Normalgruppe in Variante 2, AUC mit 95% Konfidenzintervall

11.2 Case Report Form (CRF) Anamnesebogen

CRF

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

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

Initialen und Geb.- Dat. der Mutter

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

Vo Na dd mm yy

Projektleitung

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

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

Studienarzt : Dr. Uwe Schneider

Ansprechpartner:

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

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

Stammdaten

Pat_ID

Name der Mutter

Vorname der Mutter

Geburtsdatum der Mutter

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

d d m m y y y y

Straße, Hausnummer

PLZ ; Wohnort

Telefonnummer/ Handynummer

NL - Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Telefonnummer

Mailadresse

Behandelnder Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname

Klinik

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Telefonnummer

Mailadresse

_____ Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

_____ Unterschrift des Ausfüllers

allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Pat_ID _____

Ist die Mutter älter als 18 Jahre ?

1 = nein
2 = ja

Liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Durchführung der Messung, zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen und der erhobenen Daten, sowie der Daten des ungeborenen Kindes und der Daten, welche im Zuge des Follow up's erhoben werden (studienspezifisch) vor ?

1 = nein
2 = ja

Ist das Gestationsalter bekannt ?

1 = nein
2 = ja

Liegt eine Mehrlingsschwangerschaft vor?

1 = nein
2 = ja

Liegt eine fetale Arrhythmie vor ?

1 = nein
2 = ja

Liegen kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns vor ?

1 = nein
2 = ja

Liegen sonstige Fehlbildungen vor ? (Feindiagnostik)

1 = nein
2 = ja

Sind chromosomale Aberationen bekannt ?

1 = nein
2 = ja

_____ Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

_____ Unterschrift des Ausfüllers

medizinische Grunddaten

Pat_ID _____

Gestationsalter bei Studieneintritt (SSW + Tage) _____ +

1. Tag der letzten Regelblutung

d	d	m	m	y	y	y	y		

Voraussichtlicher Entbindungstermin

d	d	m	m	y	y	y	y		

Größe der Mutter _____ cm

Gewicht der Mutter _____ kg

Gravida

Para

Raucherin
 1 = nein
 2 = ja
 88 = unklar
 99 = keine Angaben

Alkohol
 1 = nein
 2 = ja
 88 = unklar
 99 = keine Angaben

Drogen
 1 = nein
 2 = ja
 88 = unklar
 99 = keine Angaben

Vorerkrankungen
 1 = nein
 2 = ja
 88 = unklar
 99 = keine Angaben

Wenn ja, bitte Frage nach Art der Erkrankung beantworten!

Welche Art der Vorerkrankungen liegen vor ?

- 1) kardiologisch
- 2) pulmonal
- 3) endokrinologisch
- 4) rheumatisch/ Kollagenose
- 5) Koagulopathie / Thrombophilie
- 6) Sonstige, bitte näher bezeichnen

Werden aufgrund von Vorerkrankungen Medikamente eingenommen ?

- 1 = nein
- 2 = ja
- 88 = unklar
- 99 = keine Angaben

Wenn ja, bitte ausfüllen

Medikamenten – Name	Verabreichung (siehe Legende)	Dosis (pro Einheit)	Einheit (mg/ml)	Häufigkeit	Indikation	Therapie – Start	Therapie-Stop	andauernd
								Ja / Nein
								Ja / Nein

_____ Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

_____ Unterschrift des Ausfüllers

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung
 Pat_ID _____

Messungs_ID MKG _____
 Messungs_ID MEG _____

Kommt die Patientin von Station 2 der Frauenklinik Jena ?

1 = nein
 2 = ja

Gestationsalter bei Messung (SSW + Tage)

_____ + _____

Werden herzwirksame Medikamente eingenommen
 (z. B. Beta-2-Mimetika/ Beta-Blocker) ?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Wenn ja, bitte ausfüllen

Medikamenten - Name	Verabrei- chung (siehe Legende)	Dosis (pro Einheit)	Einheit (mg/ml)	Häufigkeit	Indikation	Therapie - Start	Therapie- Stop	andauerd
								Ja / Nein
								Ja / Nein
								Ja / Nein

Verabreichung

1= oral 2= intramuskulär 3= i.v. Bolus 4= i.v. Infusion 5= subkutan 6= andere

Liegt eine Diabetes mellitus oder eine Gestationsdiabetes vor ?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Wenn „ja“ – ist diese Insulinpflichtig ?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Hat die Probandin Wehentätigkeit?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Steht die Probandin unter der Geburt ?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Wurden geburtshilfliche Diagnosen, die eine unverzügliche Entbindung oder
 Betruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für den Transport zum Meßlabor
 darstellen (Bsp. Vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen,
 Plazenta praevia, Präeklampsie)?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Liegen Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG:
 Fischer Score < 8, Akzelerationsverlust, Dezelerationen) vor?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Liegen hochpathologische Veränderungen der feto – plazento – maternalen
 Dopplerparameter, die eine Entbindungsindikation darstellen oder die
 kontinuierliche Überwachung in der Entbindungsklinik erfordern, vor ?

1 = nein
 2 = ja
 99 = keine Angaben

Datum und Uhrzeit der Messung _____

Unterschrift des Ausfüllers _____

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung
Pat_ID _____

Messungs_ID MKG _____
Messungs_ID MEG _____

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

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wenn ja, bitte ausfüllen

Medikamenten – Name	Einnahme	Dosis pro Einheit	Einheit mg/ml	Häufigkeit	Therapie – Start	Therapie-Stop	andauernd
Tokolytika	Ja / Nein						Ja / Nein
Betamimetika (Bolostokolyse/Partusisten/ Fenoterol)	Ja / Nein						Ja / Nein
NO-Pflaster	Ja / Nein						Ja / Nein
Nifedipin	Ja / Nein						Ja / Nein
Indomethacin	Ja / Nein						Ja / Nein
systemische Antibiotika	Ja / Nein						Ja / Nein

Liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung vor ?

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wurde Glucocorticoid gegeben?

1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Wenn ja, dann bitte Datum angeben!

d	d	m	m	y	y	y	y

_____ Datum und Uhrzeit der Messung

_____ Unterschrift des Ausfüllers

Biomagnetische Untersuchung MKG / MEG
Pat_ID _____

Messungs_ID MKG _____
Messungs_ID MEG _____

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

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

Abstand des Kopfes _____ cm

Abstand des Herzens _____ cm

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

Dauer des MKG _____ min

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

Wenn ja, welche _____

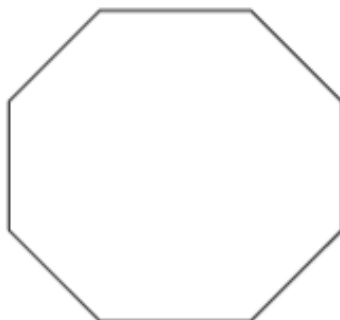
Wurde ein MEG durchgeführt? 1 = nein
2 = ja
99 = keine Angaben

Dauer des MEG _____ min

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

Wenn ja, welche _____

Lage des Kindes

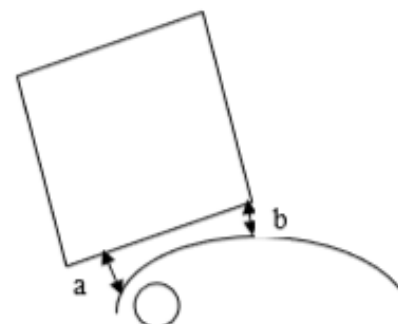


Lage Herz



Lage des Kopfes

Abstand des Kryos vom Bauch



a =
b =

Datum und Uhrzeit des MKG / MEG _____

Unterschrift des Ausfüllers _____

fMKG-fMEG – Studie (Biomag)
Bitte an Dr. Schneider oder Frau Ziegler
(Frauenklinik Jena) weiterleiten !

Neonatales Outcome

Pat_ID _____

HINWEIS

Alle erforderlichen Daten, können Sie Ihren Mutterpass entnehmen ! Selbstverständlich sind wir Ihnen gern behilflich.

Wo haben Sie entbunden ?

Klinik _____
Straße, Hausnummer _____
PLZ, Ort _____

Geburtsdatum des Kindes

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Schwangerschaftsalter bei Geburt

_____ + _____

Geschlecht des Kindes

1 = männlich
2 = weiblich
99 = keine Angaben

Geburtsmodus

1 = spontan
2 = Sectio
3 = Zange / VE
99 = keine Angaben

Lage des Kindes

1 = SL
2 = BEL
3 = QL
99 = keine Angaben

Geburtsgewicht des Kindes

_____ g

Geburtsgröße des Kindes

_____ cm

Kopfumfang des Kindes

_____ cm

APGAR Wert nach 5 min Lebenszeit

APGAR Wert nach 10 min Lebenszeit

Datum der Erhebung _____

Unterschrift _____

**Bitte an Dr. Schneider oder Frau Ziegler
(Frauenklinik Jena) weiterleiten !**

Neonatales Outcome

Pat_ID _____

ph-Wert der Nabelarterie _____

Verlegung in Kinderklinik ? 1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

Wenn ja, Aufenthaltsdauer in Tagen angeben! _____

Sollte das Kind in eine Kinderklinik verlegt wurden sein, geben Sie bitte Name und Anschrift dieser an !

Klinik _____

Straße, Hausnummer _____

PLZ, Ort _____

Beatmung nach der Geburt ? 1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

Wenn ja, wie lange dauerte die Beatmung? _____

Bitte geben Sie Ihren Kinderarzt an ! Danke.

Anrede, Titel, Name, Vorname _____

Straße, Hausnummer _____

PLZ, Ort _____

Telefonnummer _____

Bitte geben Sie Ihre aktuelle Wohnanschrift an ! Danke.

Name / Vorname der Mutter _____

Straße , Hausnummer _____

PLZ ; Wohnort _____

Telefonnummer/ Handynummer _____

Datum der Erhebung

Unterschrift

11.3 Danksagung

In langjähriger Zusammenarbeit der Abteilung für Geburtshilfe der Frauenklinik und des Biomagnetischen Zentrums der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena entstand diese Promotion.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Ing.-habil. Dirk Hoyer und meinem Betreuer Prof. Dr.-med. Uwe Schneider. Sie waren stets bei jeder Frage erreichbar und halfen mir kontinuierlich während des gesamten Entstehungsprozesses meiner Arbeit. Ich danke ihnen vor allem für die Zeit, die sie neben ihren eigenen Projekten und ihrer Arbeit für mich erübrigt haben. Mit ihrer konstruktiven Kritik und ihren Verbesserungsvorschlägen standen sie mir immer zur Seite.

Ebenso danken möchte ich Alexander Schmidt, der mir mit seinem Wissen zu Matlab und Statistik manchen Arbeitsschritt bedeutend erleichtert hat, meine Arbeit beschleunigte und immer für mich erreichbar war.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums und dabei vor allem Dr. rer. nat. Ralph Huonker. Geduldig halfen Sie immer wieder bei der Durchführung der Messungen und bei technischen Problemen mit den Geräten.

Meine Dankbarkeit gilt auch PD Dr. S. M. Lobmaier stellvertretend für das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und ihrer AG „Fetale Programmierung“, sowie Herrn Hernâni Gonçalves und Célia Amorim-Costa stellvertretend für die Ambulanz für Geburtshilfe am Hospital des S. João in Porto/Portugal, die die CTG-Daten zur Verfügung gestellt haben.

Natürlich bedanke ich mich auch herzlich bei allen Probandinnen, die ihre wertvolle freie Zeit geopfert haben, um diese Arbeit zu ermöglichen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mir mit sehr viel Geduld, Ermutigung und Hilfe zur Seite standen.

11.4 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. Dirk Hoyer und Prof. Dr. Uwe Schneider,

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.

Cottbus, 20.06.2021

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers